

FACULTE de MEDECINE de PARIS

Année 1957.

THÈSE

761

pour le

DOCTORAT en MÉDECINE

( Diplôme d'Etat )

PAR

LAPEYRE Denise, Marie, Jeanne  
Née le 15 Avril 1931 à Levallois Perret  
(Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

LA PYRUVICEMIE des TUBERCULEUX PULMONAIRES  
- ETUDE CRITIQUE DU DOSAGE COLORIMETRIQUE  
- RELATION AVEC LE DEGRE D'INTOXICATION  
ETHYLIQUE ET LE TRAITEMENT A L'ISONIAZIDE

Président : M. BROUET , Professeur.

Editeur : L. BLAISE, 22, rue la Condamine (17°).



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

# THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LAPEYRE Denise, Marie, Jeanne

Née le 15 Avril 1931 à Levallois Perret (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

LA PYRUVICEMIE DES TUBERCULEUX PULMONAIRES

- ETUDE CRITIQUE DU DOSAGE COLORIMETRIQUE
- RELATION AVEC LE DEGRE D'INTOXICATION  
ETHYLIQUE ET LE TRAITEMENT A L'ISONIAZIDE.

Président : M. BROUET, Professeur.

Editeur : L. BLAISE, 22, rue La Condamine (17°)



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.),  
 CADENAT (F.), CARNOT (P.), CHABROL (Et.),  
 CHAMPY (C.), CHEVASSU (M.), DEBRE (R.),  
 DELBET (P.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.),  
 GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.),  
 LAROCHE (G.), LAUBRY (Ch.), LEMAITRE (F.),  
 LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.),  
 LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.),  
 MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MULON (P.),  
 OLIVIER (E.), RICHEL (Ch.), SANNIE (Ch.),  
 SEZARY (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN ..... Léon BINET  
 Membre de l'Institut

ASSESSEUR .... Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

|                                                              | MM.                  |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|
| Anatomie.....                                                | CORDIER (G.)         |
| Anatomie pathologique .....                                  | DELARUE (A.)         |
| Bactériologie .....                                          | FASQUELLE (R.)       |
| Biochimie médicale .....                                     | JAYLE (M.F.)         |
| Biologie appliquée à l'Educa-<br>tion physique et aux Sports | CHAILLEY-BERT (P.)   |
| Biologie médicale .....                                      | FAUVERT (R.)         |
| Cancérologie médicale et sociale                             | BERNARD (J.)         |
| Clinique de cardiologie .....                                | MOUQUIN (M.)         |
| Cliniques { Beaujon .....                                    | SICARD (A.)          |
| chirurgicales { Cochin .....                                 | QUENU (J.)           |
| { Hôtel-Dieu...                                              | MENEGAUX (G.)        |
| { Salpêtrière..                                              | MOULONGUET (P.)      |
| Clinique chirurgicale répara-<br>trice et orthopédique ..... | MERLE d'AUBIGNE (R.) |



|                                                                                           |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                                                           | MM.              |
| Clinique de pneumo-phthisiologie                                                          | BERNARD (E.)     |
| Clinique psychiatrique infantile                                                          | HEUYER (C.)      |
| Clinique de puériculture .....                                                            | LELONG (M.)      |
| Clinique rhumatologique médicale<br>et sociale .....                                      | COSTE (F.)       |
| Clinique stomatologique .....                                                             | DECHAUME (M.)    |
| Clinique thérapeutique chirurgi-<br>cale .....                                            | SENEQUE (J.)     |
| Clinique thérapeutique médicale                                                           | LEMAIRE (A.)     |
| Clinique urologique .... ..                                                               | FEY (B.)         |
| Embryologie .....                                                                         | GIROUD (A.)      |
| Génétique médicale .....                                                                  | LAMY (M.)        |
| Histoire de la médecine et de la<br>chirurgie .....                                       | SOULIE (P.)      |
| Histologie .....                                                                          | VERNE (J.)       |
| Hygiène et clinique de la pre-<br>mière enfance .....                                     | TURPIN (R.)      |
| Hygiène et médecine préventive..                                                          | JOANNON (C.)     |
| Médecine légale .....                                                                     | PIEDELIEVRE (R.) |
| Médecine du Travail .....                                                                 | DESOILLE (H.)    |
| Parasitologie et histoire<br>naturelle médicale .....                                     | GALLIARD (H.)    |
| Pathologie chirurgicale .....                                                             | COUVELAIRE (R.)  |
| Pathologie exotique .....                                                                 | LAVIER (G.)      |
| Pathologie expérimentale et<br>comparée .. ..                                             | LENEGRE (J.)     |
| Pathologie humorale et immuno-<br>logie expérimentale (chaire à<br>titre personnel) ..... | MERKLEN (F.)     |
| Pathologie médicale .....                                                                 | DECOURT (J.)     |
| Pathologie et thérapeutique<br>générales .....                                            | GARCIN (J.)      |
| Pédiatrie sociale .....                                                                   | MARIE (J.)       |
| Pharmacologie et matière médicale                                                         | HAZARD (R.)      |
| Physico-chimie médicale<br>(chaire à titre personnel) ...                                 | DOGNON (A.)      |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

|                              |              |     |
|------------------------------|--------------|-----|
| Physiologie.....             | BINET (L.)   | MM. |
| Physique médicale .....      | STROHL (A.)  |     |
| Radiologie médicale .....    | DESGREZ (H.) |     |
| Technique chirurgicale ..... | PATEL (J.)   |     |
| Thérapeutique .....          | BROUET (G.)  |     |

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE  
MAITRES de CONFERENCES-AGREGES et AGREGES .

|                              |                                                                            |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Anatomie.....                | { DELMAS (A.), pr.s.ch.<br>CABROL (C.)<br>DEBEYRE (J.)<br>OLIVIER (G.)     |
| Anatomie pathologique .....  | { GAUTHIER-VILLARS<br>(Melle P.) pr.s.ch.<br>BUSSE (F.)<br>GOUYGOU (Ch.)   |
| Bactériologie ....           | { NEVOT (A.) pr.s.ch.<br>CHRISTOL (D.)                                     |
| Biochimie médicale .....     | { ETTORI (J.) pr.s.ch.<br>DESGREZ (P.)<br>POLONOVSKI (J.)<br>SCHAPIRA (R.) |
| Biologie médicale .....      | BOURLIERE (F.)                                                             |
| Dermato-Syphiligraphie ..... | DUPERRAT (F.)                                                              |
| Embryologie .....            | TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)                                                    |
| Histologie .....             | { GOJJARD (R.)<br>N..<br>N..                                               |
| Hydrologie .....             | CORNET (A.)                                                                |
| Hygiène .....                | { BOYER (J.), pr.s.ch.<br>DEPARIS (M.) pr.s.ch.                            |
| Maladies infectieuses .....  | BASTIN (R.)                                                                |
| Médecine légale .....        | { DEROBERT (L.) pr.s.ch.<br>GAULTIER (M.)<br>HADENGUE (A.)                 |



|                                |                     |
|--------------------------------|---------------------|
|                                | MM.                 |
| Médecine du travail .....      | ALBAHARY (C.)       |
| Neuro-chirurgie .....          | DAVID (M.)          |
| Neurologie .....               | LHERMITTE (F.)      |
|                                | ( GRASSET (J.)      |
|                                | ( LE LORIER (G.)    |
|                                | ( LEPAGE (F.)       |
| Obstétrique .... ..            | ( MERGER (R.)       |
|                                | ( MORIN (P.)        |
|                                | ( RAVINA (J.)       |
|                                | ( ROBEY (M.)        |
|                                | ( BREGEAT (P.)      |
| Ophtalmologie .. ..            | ( DESVIGNES (P.)    |
| Orthopédie .....               | JUDET (R.)          |
|                                | ( AUBRY (M.)        |
| Oto-rhino-laryngologie .....   | ( MADURO (R.)       |
|                                | ( BRUMPT (L.C.)     |
| Parasitologie .....            | ( CHABAUD (A.)      |
|                                | ( ABOULKER (P.)     |
|                                | ( BARCAT (J.)       |
|                                | ( BAUMANN (J.)      |
|                                | ( CAUCHOIX (J.)     |
|                                | ( DUBOST (C.)       |
|                                | ( FAUREL (J.)       |
|                                | ( FLABEAU (F.)      |
| Pathologie chirurgicale .....  | ( GERMAIN (A.)      |
|                                | ( GOSSET (J.)       |
|                                | ( LAURENCE (G.)     |
|                                | ( LORTAT-JACOB (J.) |
|                                | ( MATHEY (J.)       |
|                                | ( OLIVIER (Cl.)     |
|                                | ( POILLEUX (F.)     |
|                                | ( THOMERET (G.)     |
|                                | ( VERNE (J.M.)      |
|                                | ( LOEPER (J.)       |
| Pathologie expérimentale ..... | ( MAURICE (P.)      |
|                                | ( BOUDIN (G.)       |
|                                | ( BOUVIER (J.B.)    |
|                                | ( BRICAIRE (H.)     |
|                                | ( BRISSAUD (H.)     |
| Pathologie médicale .....      | ( CASTAIGNE (P.)    |
|                                | ( CONTE (M.)        |
|                                | ( DEROT (M.)        |



MM.

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
|                             | ( DOMART (A.)            |
|                             | ( LAMOTTE (M.)           |
|                             | ( LAROCHE (C.P.)         |
|                             | ( MACREZ (Cl.)           |
|                             | ( MILLIEZ (P.)           |
|                             | ( PEQUIGNOT (H.)         |
| Pathologie médicale .....   | ( FERRAULT (M.)          |
|                             | ( RAMBERT (P.)           |
|                             | ( ROYER (P.)             |
|                             | ( THIEFFRY (St.)         |
|                             | ( TURIAF (J.)            |
|                             | ( WOLFROMM (R.)          |
|                             | ( N.                     |
|                             | ( JOSEPH (R.)            |
| Pédiatrie .....             | ( MOZZICONACCI (P.)      |
|                             | ( POLONOVSKY (Cl.)       |
|                             | ( CHEYMOL (J.), pr.s.ch. |
| Pharmacologie ....          | ( LEVY (Mlle J) pr.s.ch. |
|                             | ( BARJETON (D) pr.s.ch.  |
| Physiologie ..              | ( PARROT (J.) pr.s.ch.   |
|                             | ( DEJOURS (P.)           |
|                             | ( DJOURNO (A.), pr.s.ch. |
| Physique médicale.....      | ( GOUGEROT (L.)          |
| Pneumo-Phtisiologie .       | KREIS (B.)               |
| Psychiatrie .....           | PICHOT (P.)              |
| Psychiatrie infantile ..... | MICHAUX (L.)             |
| Rhumatologie .....          | DELBARRE (F.)            |
|                             | ( CERNEA (P.)            |
| Stomatologie .....          | ( CHAPUT (Mme A.)        |
| Thérapeutique .....         | CHASSAGNE (P.)           |
| Urologie .....              | KUSS (R.)                |

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES  
CHARGES de COURS de CLINIQUE ANNEXE  
à titre permanent

|                             |                 |
|-----------------------------|-----------------|
|                             | ( AMELINE (A.)  |
|                             | ( HUGUIER (J.)  |
| Clinique chirurgicale ..... | ( LEGER (L.)    |
|                             | ( PADOVANI (P.) |
|                             | ( ROUX (M.)     |



MM.

Clinique médicale ..... { DREYFUS (Gilbert)  
HAGUENAU (J.) pr. s. ch.  
KOURILSKY (R.)  
MARCHAL (G.)

Clinique neurologique ..... DE SEZE ( S.)

Clinique obstétricale ..... MAYER (M.)

Clinique ophtalmologique... OFFRET (G.)

Clinique pédiatrique ..... LAPLANE (R.)

Clinique psychiatrique..... BARUK (H.)

Secrétaire général de la Faculté : M. MOREL (J.)

Secrétaire ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction :  
M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur ..... Mlle GOICHON (A.)

Bibliothécaires.... { Mlles DUMAITRE (P.)  
LAURENT (H.)  
LE NOIR (G.)  
QUIEVREUX (E.)



LA PYRUVICEMIE DES TUBERCULEUX PULMONAIRES

- ETUDE CRITIQUE DU DOSAGE COLORIMETRIQUE
- RELATION AVEC LE DEGRE D'INTOXICATION  
ETHYLIQUE ET LE TRAITEMENT A L'ISONIAZIDE.



A mes parents

A ma grand'mère

A mes frères

A tous les miens

A mes amis



A Monsieur le Professeur BROUET

Professeur à la faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Cochin

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le grand honneur de  
présider cette thèse.

Hommage respectueux.



A Monsieur le Professeur BENARD

Professeur honoraire de la Faculté de  
Médecine de Paris

Médecin honoraire de l'Hôtel Dieu

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur.

Respectueuse gratitude pour la  
bienveillance qu'il nous a témoignée  
au cours de nos études médicales.



A Monsieur de Docteur André MEYER

Médecin de l'Hôpital Boucicaut

Officier de la Légion d'Honneur

qui a permis la réalisation de ce travail.

Nous le remercions de sa bienveillance.



A Monsieur le Docteur CHRETIEN

Chef de Laboratoire de l'Hôpital Cochin

dont les précieux conseils nous ont  
aidé tout au long de l'élaboration  
de ce travail.



A Monsieur HARLAY

Pharmacien de l'Hôpital Boucicaut

qui nous a permis de travailler dans  
son laboratoire et qui nous a si sou-  
vent éclairée de ses précieux conseils.

Qu'il trouve ici un faible témoignage  
de notre reconnaissance pour la bonté  
de son accueil.



A Monsieur GARDENT

Chef de Laboratoire de Chimie biologique  
de l'Hôpital Boucicaut.

Toute notre gratitude pour l'aide qu'il  
nous a apportée dans l'accomplissement  
de ce travail.



RAPPEL CHIMIQUE

INTRODUCTION.



RAPPEL CHIMIQUE

I - ORIGINE DE L'ACIDE PYRUVIQUE

A - Métabolisme des glucides

Les osides de l'alimentation, hydrolysés au cours de la digestion par les diastases salivaires, pancréatique et intestinale passent, sous forme d'oses la barrière intestinale et constituent la matière première du glycogène, substance glucidique de réserve accumulée dans le foie et les muscles.

Au fur et à mesure des besoins de l'organisme, ce glycogène est catabolisé ; la première opération de dégradation consiste en un clivage de la molécule par hydrolyse, donnant naissance à l'ester glucose-1-phosphorique ou ester des CORI. Sous l'influence d'une mutase, cet ester se transforme en ester glucose-6-phosphorique ou ester de ROBISON. Cet ester de ROBISON peut se former directement en présence d'hexokinase par transphosphorylation du glucose aux dépens de l'acide adénosine tri phosphorique (ATP) et peut libérer son glucose sous l'action d'une phosphatase hépatique. Il se produit ensuite une isomérisation et le cycle pyranique de l'ester de ROBISON s'équilibre avec un cycle furanique. La transphosphorylation de cet ester de NEUBERG au niveau de la fonction alcool primaire apparue conduit à l'ester fructose I - 6 diphosphorique ou ester de HARDEN et YOUNG.



Sous l'influence de la zymohexase, il se produit une scission de cet ester en deux trioses phosphates: aldehyde phospho-glycérique et phosphodihydroxyacétone ; l'équilibre de cette réaction est toujours déplacé vers l'aldehyde qui seule est métabolisée.

Il se produit alors une oxydo-réduction phosphorylante catalysée par la triose-phosphate-deshydrogénase aboutissant à l'acide phospho-3-glycérique par l'intermédiaire de la I-3 disphosphoglycéraldehyde et de l'acide diphospho I-3 glycérique ; en présence de phosphates, d'acide adénylique et de DPN (transporteur d'hydrogène), l'acide phospho-3-glycérique donne naissance à l'acide pyruvique en libérant l'acide phosphomique.

En anaérobiose, il existe une autre voie de dégradation des glucides.

L'oxygène empêche la transformation de l'ester de NEUBERG en ester de HARDEN et YOUNG ; c'est le point PASTEUR où le catabolisme glucidique prend la voie gluconique. A partir de l'ester glucose-6-phosphorique et par l'intermédiaire de l'acide-6-phosphogluconique et de l'acide phospho ceto-3-gluconique, on aboutit par décarboxylation à un sucre à cinq carbones : le ribulose.

A partir de trois pentoses et par des combinaisons multiples et encore mal connues, il se forme deux hexoses et un triose. Les trioses retombent alors dans le cycle général.



## B - Métabolisme des protides

Toute une série d'acides aminés voient le métabolisme de leur copule hydrocarbonée rejoindre après désamination, celui des glucides.

Ainsi, il est des acides aminés dont la désamination conduit à des acides cétoniques qui sont eux-mêmes des chaînons intermédiaires du métabolisme glucidique.

Exemples : l'acide oxaloacétique pour l'acide aspartique, l'acide  $\alpha$  cétooglutarique pour l'acide glutamique, et l'acide pyruvique pour l'alanine.

D'autre part, le métabolisme de la copule hydrocarbonée du glycocolle et de la sérine aboutit également au cycle citrique par l'intermédiaire de l'acide pyruvique.

## II - MÉTABOLISME DE L'ACIDE PYRUVIQUE

En anaérobiose, l'acide pyruvique se comporte comme un accepteur d'hydrogène et conduit à l'acide lactique.

Il peut également, chez les organismes unicellulaires et par une réaction de décarboxylation, aboutir à l'acétaldehyde puis à l'alcool. Cette réaction a lieu grâce à une carboxylase, composée d'un apoenzyme protéique et d'un coenzyme, la co-carboxylase que LOHMAN a identifiée à l'ester pyrophosphorique de la thiamine ou vitamine B I.

En aérobie, l'acide pyruvique s'introduit dans le cycle citrique.

Ceci nécessite de nombreux facteurs : le coenzyme A (actif par son groupement SH), un enzyme



condensant, un accepteur d'hydrogène : le DPN, le thiamine pyrophosphate pour la décarboxylation, l'acide lipoïque et des ions magnesium. Il se forme à partir de l'acide pyruvique, un chaînon dicarbone actif lié au coenzyme A ou acétylcoA qui, en se condensant avec l'acide oxaloacétique, entre dans le cycle de KREBS sous forme d'acide citrique. Après les étapes cis-acétonique, isocitrique, oxalosuccinique, on aboutit à l'acide  $\alpha$  céto-glutarique, seul acide à cinq carbones du cycle.

L'acide  $\alpha$  céto-glutarique est lui-même décarboxylé et oxydé en acide succinique, tête de file de la série des diacides en C4 de SZENT GYORGYI, transporteurs d'hydrogène, qui par le jeu des enzymes de la respiration cellulaire régénèrent une molécule d'acide oxalo-acétique indispensable à l'entrée de l'acide pyruvique dans le cycle.

Ce cycle citrique peut être ainsi considéré comme une machine à oxyder l'acide pyruvique dont une molécule est brûlée à chaque "tour de roue".

L'acide pyruvique, outre cette voie principale de dégradation peut participer à d'autres processus d'anabolisme ou de catabolisme.

1° - Toutes les réactions du catabolisme des glucides décrites plus haut sont réversibles et, en remontant cette voie, l'acide pyruvique contribue à la formation du glycogène.

2° - Sous forme d'actyl-coenzyme A, l'acide pyruvique est le précurseur des longues chaînes d'acides gras, et participe ainsi à l'anabolisme des lipides.

3° - Par transamination, il peut également s'intégrer dans le groupe des protides et en particulier, il est le point de départ de la synthèse de l'alanine.



4° - Par carboxylation (réaction de WOOD et WORKMANN) il aboutit directement à l'acide oxaloacétique. Cette réaction quantitativement minime par rapport à la voie principale, est cependant extrêmement importante car elle fournit un catalyseur métabolique capital.

L'oxydation des acides gras dépend, en effet, de cet acide oxaloacétique qui permet leur introduction dans le cycle citrique. Qu'un ralentissement se produise dans le métabolisme glucidique, qu'il se forme moins d'acide pyruvique et par suite moins d'acide oxaloacétique, les acides  $\beta$  cétoniques s'accumuleront et l'acidose fixe apparaîtra.

Il est donc bien établi, depuis plusieurs années, que l'acide pyruvique représente un des grands traits d'union du métabolisme intermédiaire, en rapport avec la dégradation et la biosynthèse des protéides, lipides et glucides.

### III - ROLE DE LA VITAMINE BI DANS LE METABOLISME DE L'ACIDE PYRUVIQUE.

Les premières recherches sur l'acide pyruvique et sur ses méthodes de dosage ont été faites à propos de l'avitaminose BI.

La vitamine BI apportée par l'alimentation ou synthétisée par la flore bactérienne du colon, est absorbée et phosphorylée dans la muqueuse intestinale ; elle est ensuite fixée par les tissus et plus particulièrement par le foie et les reins sous forme d'ester pyrophosphorique.



LOHMANN a identifié cet ester pyrophosphorique de la thiamine à la cocarboxylase, coenzyme catalysant la réaction de décarboxylation de l'acide pyruvique en acétyl coenzyme A et celle de l'acide (X) céto glutarique à l'intérieur du cycle citrique.

Elle intervient également dans la recarboxylation de l'acide pyruvique en acide oxaloacétique (réaction de WOOD et WORKMANN).

De ce fait, la lésion biochimique de l'avitaminose BI est une accumulation d'acide pyruvique dans les tissus des animaux carencés et en particulier au niveau de l'encéphale, lésion supprimée par l'addition de thiamine qui rétablit in vivo et in vitro la consommation d'oxygène et la dégradation de l'acide pyruvique. Ceci est à la base du "catatorulin test" des auteurs anglo-saxons.

A la suite de ces travaux, de nombreux auteurs, pour mettre en évidence des avitaminoses frustes, eurent l'idée de doser l'acide pyruvique dans les urines ; pour cela ils utilisèrent une méthode générale de dosage des corps carboxylés, élaborée par CLIFT et COOK<sup>(10)</sup>, basée sur le blocage du groupement CO en solution acide par le bisulfite de soude ; l'élimination de ces composés dits BBS (bisulfite binding substances) est augmentée lorsque s'épuisent les réserves de l'organisme en vitamine BI.

Cependant cette méthode peu spécifique fut rapidement abandonnée au profit du dosage de la pyruvicémie, et l'un des points les plus certains relevé dans la littérature est l'élévation de la pyruvicémie au cours des carences en vitamine BI.



## INTRODUCTION

La position de l'acide pyruvique au sein du métabolisme cellulaire explique que l'étude de son taux sanguin au cours de nombreux états pathologiques ait retenu l'attention d'un grand nombre d'auteurs.

BUEDING<sup>(7)</sup>, dès 1942, montra que dans certains cas d'hyperthermie, la pyruvicémie est augmentée ; ceci fut confirmé par MARCHE et MARNAY<sup>(41)</sup>, qui notèrent en outre que les modifications de la pyruvicémie suivent l'évolution de la maladie. STOLTE et ENGEL<sup>(53)</sup> concluent également que les états fébriles s'accompagnent d'hyperpyruvicémie et SCHEIER, KANIS et SIEBEM<sup>(48)</sup> montrèrent qu'elle était proportionnelle à l'élévation de la fièvre.

Dans les affections respiratoires, MARCHE et MARNAY<sup>(41)</sup> ont trouvé des chiffres voisins de la normale dans la majorité des cas, sauf lors d'infections aiguës à la période d'état.

Puis les recherches de ces mêmes auteurs exposées dans la thèse de LOTTE<sup>(35)</sup> précisèrent le taux de la pyruvicémie au cours des affections hépatiques. Chez les ictériques, il constitue un excellent élément de pronostic ; par contre, chez les malades non ictériques (cirrhotiques en particulier) aucune conclusion sérieuse n'a pu être apportée.

Plus récemment, des auteurs comme GITELSON<sup>(20)</sup>, HILLS<sup>(21)</sup> et KERPPOLA<sup>(25)</sup> se sont attachés à l'étude de la pyruvicémie au cours de la pathologie surrénalienne et des traitements par l'ACTH ou la cortisone.



Les dosages simultanés de glycémie et de pyruvicémie lors du diabète, ainsi que les courbes d'hyperpyruvicémie provoquée après l'ingestion de glucose ont conduit BOULIN, MEYER et BONFILS<sup>(3)</sup> à des essais de traitement des comas diabétiques par la cocarboxylase. Les travaux sur la pyruvicémie au cours du diabète sont innombrables et nous citerons simplement ceux de KLEIN<sup>(27)</sup>, LESTRADET<sup>(32)</sup>, MARKEES<sup>(43)</sup>, MARTIN<sup>(44)</sup>, SMITH et TAYLOR<sup>(52)</sup>.

Mais c'est MARKEES<sup>(42)</sup>, qui mit en évidence le rôle fondamental de l'acide pyruvique dans les acidoses : eclampsie, toxicose du nourrisson, choc insulinique ; acidose diabétique. Il décrivit le syndrome d'hyperpyruvisme se traduisant cliniquement par des crampes, des myalgies, de la dyspnée ; ceci même en dehors de toute avitaminose BI.

Cependant, dès 1942, DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA<sup>(12-13)</sup> avait insisté sur la toxicité propre de l'acide pyruvique et avait reproduit chez des souris un syndrome semblable au beri-beri expérimental en leur injectant du pyruvate de soude, leur régime n'étant pas carencé ni surchargé en glucides ; les lésions anatomo-pathologiques observées ressemblent beaucoup aux lésions décrites dans l'avitaminose BI.

Parallèlement, LECOQ<sup>(30-31)</sup> ayant démontré que la polynévrite aviaire était due à un trouble métabolique tissulaire sous la dépendance d'une imprégnation lactique ou pyruvique, étudia les modifications du taux d'acide pyruvique chez les alcooliques. Ce dernier subirait une augmentation provenant de la dégradation de l'alcool dans l'organisme



et d'une avitaminose secondaire due à un défaut d'absorption ou à un défaut d'utilisation tissulaire. Cet auteur indique comme valeur moyenne chez les sujets normaux 5 mg par litre avec des variations de 3 à 6,5 mg et chez les éthyliques chroniques une pyruvicémie moyenne de 7 mg pouvant parfois atteindre 20 mg.

Cependant, BUEDING et WORTIS<sup>(5-59)</sup> avaient trouvé que le taux de l'acide pyruvique était normal dans 15 cas d'alcoolisme chronique sans manifestations cliniques d'avitaminose BI, tandis que sur 16 cas avec neuropathies alcooliques aiguës, 13 ont vu augmenter leur taux de pyruvicémie.

D'un tout autre point de vue, des cas de polynévrites dues à l'isoniazide ont été fréquemment décrits durant ces dernières années (18-19-23-24-38-45-1). OESTREICHER<sup>(45)</sup> note ainsi sur 500 malades traités par l'INH, l'apparition de huit polynévrites ; or, sur ces huit patients, sept étaient atteints d'une intoxication éthylique chronique. Connaissant les modifications de la pyruvicémie au cours des carences éthyliques et son rôle éventuel dans l'apparition d'accidents polynévritiques, nous nous sommes proposé tout d'abord d'étudier les chiffres de pyruvicémie chez des tuberculeux pulmonaires atteints d'intoxication éthylique chronique.

La fréquence de la tuberculose pulmonaire chez les éthyliques est probablement l'indice de troubles carentiels, mais surtout, cette tuberculose joue certainement un rôle dans la révélation



des carences chez les éthyliques, comme l'ont montré VILLARET, JUSTIN BESANÇON et H.P. KLOTZ<sup>(28-56)</sup> à propos des facteurs déclenchant des polynévrites chez les alcooliques chroniques.

D'autre part, l'apparition de polynévrites chez les alcooliques au cours des traitements par l'INH est susceptible d'évoquer une majoration de troubles carenciels latents, majoration provoquée par cette thérapeutique.

Il paraissait donc intéressant de reprendre les études de KATZ<sup>(24)</sup> sur la pathogénie des polynévrites au cours des traitements par l'INH. Cet auteur met en cause un phénomène de blocage de l'oxydation des hydrates de carbone au niveau des cellules nerveuses ; ce blocage serait dû à un processus de compétition entre l'isoniazide et l'acide nicotinique. Il n'a pu cependant mettre en évidence une significative élévation du taux de la pyruvicémie.

LUCCHESI et SONASSI ont étudié de leur côté le comportement de la pyruvicémie après l'ingestion de fortes doses d'isoniazide<sup>(39)</sup>. Ils notent une diminution importante du taux de l'acide pyruvique ; proportionnelle à la quantité d'INH absorbée. Cette diminution peu importante et non durable pour une dose unique de 100 mg, devient notable pour 200 mg et très importante pour 400 mg. Entre la seconde et la quatrième heure après l'administration de cette dose, cette chute atteint la moitié de la valeur du taux initial et, à la sixième heure, la courbe amorce une remontée.



La chute de l'acide pyruvique serait due à la combinaison de l'isoniazide et de l'acide pyruvique. Ceci provoquerait un déplacement dans le sens hyper-symphaticotonique de l'équilibre neurovégétatif, éviterait la scission de l'INH et la libération d' $\text{NH}_3$ , compromettrait enfin la nutrition et la reproduction de bacille de Koch.

Nous nous sommes efforcés à la suite de ces travaux, de voir si le traitement par l'isoniazide, aux doses habituelles de cinq mg par kilog de poids, n'entraînait pas, chez les alcooliques tuberculeux, des troubles métaboliques susceptibles d'expliquer l'apparition d'accidents neurologiques.

Au total, le but de notre travail était triple et s'est efforcé d'examiner :

I - Si les modifications de la pyruvicémie dans l'alcoolisme chronique étaient réelles.

II - Si le traitement par l'INH pouvait modifier dans un sens ou dans l'autre le taux d'acide pyruvique chez les tuberculeuxmn éthyliques.

III - S'il modifiait dans ces conditions particulières la pyruvicémie des tuberculeux éthyliques.

D'emblée nous nous sommes heurtés à des difficultés de dosages qui nécessitèrent une longue mise au point.

C'est cette mise au point de notre technique que nous exposerons dans un premier chapitre relatif à une étude critique du dosage colorimétrique de la pyruvicémie.



|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| ETUDE CRITIQUE DU DOSAGE COLORIMETRIQUE<br>DE LA PYRUVICEMIE. * |
|-----------------------------------------------------------------|

- 
- \*) Nous avons volontairement négligé les techniques chromatographiques ou enzymatiques probablement plus spécifiques, mais d'une mise en oeuvre plus délicate.



## HISTORIQUE

Les techniques colorimétriques à la 2 - 4 dinitrophenylhydrazine sont les plus communément employées pour le dosage de la pyruvicémie.

Leur principe est le suivant : formation des phénylhydrazones des composés cétoniques par contact avec une solution chlorhydrique de 2 - 4 dinitrophenylhydrazine ; extraction des hydrazones obtenues par un solvant organique et séparation de l'hydrazone de l'acide pyruvique grâce à sa solubilité dans une solution de  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  à 10 %.

En présence de soude, cette solution carbonatée d'hydrazone donne une coloration rose proportionnelle à la quantité d'acide cétonique présente.

Déjà MAC LEAN<sup>(40)</sup>, en 1913, avait basé une méthode de dosage sur la précipitation de l'acide pyruvique sous forme de phénylhydrazone. Cependant, il lui fut impossible de séparer l'hydrazone de l'acide pyruvique des autres composés hydrazoniques formés simultanément.

SIMON et NEUBERG<sup>(50)</sup>, en 1931, utilisant la 2 - 4 dinitrophenylhydrazine précipitent en milieu acide les hydrazones du méthylglyoxal, de l'acétaldehyde et de l'acide pyruvique ; le traitement des hydrazones mixtes par une solution de  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  sépare l'hydrazone de l'acide pyruvique.

CASE<sup>(8)</sup>, en 1932, mit au point une technique d'où découlent toutes les méthodes actuellement utilisées : déprotéinisation par l'acide trichloracétique, formation des 2-4 dinitrophenylhydrazones en milieu acide extraction des hydrazones par



l'acétate d'éthyle, neutralisation par  $\text{CO}_3\text{Ca}$ , séparation de l'hydrazone de l'acide pyruvique par la solution carbonatée ; seconde neutralisation ; évaporation, reprise par l'acétate d'éthyle ; évaporation et dissolution du résidu dans la potasse alcoolique : apparition d'une coloration rouge.

Cette méthode n'était pas applicable dans la pratique courante, car elle est très longue et minutieuse.

Elle fut simplifiée par LU<sup>(36)</sup> en 1939, qui élimina dans sa microméthode les neutralisations et les reprises après évaporation qui sont autant de causes d'erreur ; il opère sur 0,5 cm<sup>3</sup> et procède à trois extractions successives par le solvant organique ; c'est directement à partir de cette solution organique qu'il sépare l'hydrazone de l'acide pyruvique, par trois extractions successives également ; pour la réaction colorée qui termine le dosage il utilise la soude normale.

BUEDING et WORTIS<sup>(6)</sup> procèdent sur une plus grande quantité de sang (3 cc) et utilisent pour la réaction finale de la soude 2N afin d'obtenir une coloration plus stable.

FRIEDEMANN et HAUGEN<sup>(15)</sup> étudièrent chaque temps de la technique de LU ; ils montrèrent qu'une seule extraction organique et une seule extraction carbonatée étaient suffisantes ; le temps de contact du filtrat déprotéinisé avec la dinitrophénylhydrazine doit être de cinq minutes exactement pour la détermination de l'acide pyruvique, un temps de contact de 25 minutes permettant la formation



des hydrazones de tous les acides cétoniques. La nature du solvant organique n'est pas non plus indifférente : le toluène permet une extraction de l'hydrazone de l'acide pyruvique plus spécifique et plus poussée (93 %) que l'acétate d'éthyle employé par LU (81 %).

Mlle VINET et RAOUL<sup>(57)</sup> trouvent que la défécation trichloracétique ne conduit pas à des dosages reproductibles et proposent la défécation à l'hydroxyde ferrique naissant en milieu assez dilué pour obtenir un laquage plus complet.

Plus récemment, des microméthodes de dosage de la pyruvicémie ont été décrites ; cependant, en France tout au moins la méthode de FRIEDEMANN et celle de Mlle VINET sont actuellement les plus employées.

Désirant donc effectuer des dosages de pyruvicémie nous avons été frappés par la divergence des chiffres normaux obtenus par ces techniques très voisines, alors que certains auteurs attribuent à la pyruvicémie une constance assez grande.



| Acide pyruvique en mg/l | Auteurs                            |
|-------------------------|------------------------------------|
| 5 mg                    | PLATT et LU (47)                   |
| 7, 6 mg + ou - 0,1 %    | KLEIN (27)                         |
| 8 à 21 mg               | VINET et RAOUL (57)                |
| 7 à 10 mg               | MARCHE (41)<br>technique de Raoul. |
| 5,4 à 9,6 mg            | FRIEDEMANN (15)                    |
| 7 à 11 mg               | LOTTE (35)<br>technique de Raoul   |
| 3 à 6,5 mg              | LECOQ (30)<br>technique de Lu.     |

Nous avons donc essayé de discerner les causes probables des divergences observées et de connaître la confiance qui pouvait être accordée à ce dosage.

Dans un premier temps, nous avons étudié les conditions de prélèvement et de dosage selon FRIEDEMANN et, dans un second temps, nous avons pratiqué la comparaison directe des méthodes de FRIEDEMANN et de RAOUL.

#### I - RAPPEL DE LA TECHNIQUE DE FRIEDEMANN

Un volume de sang est déféqué par cinq volumes d'acide trichloracétique à 10 %, puis centrifugé ou filtré. A trois cc du filtrat est ajouté 1 cc de solution de 2 - 4 dinitrophénylhydrazine (100 mg dans 100 cc de HCl 2N) on laisse en contact 5 minutes exactement, puis on extrait par 3 cc de toluène (agitation pendant 3 minutes) ; on réextrait ensuite par 6 cc de solution de carbonate de soude à 10 % (agitation pendant 2 minutes).



A 3 cc de cette solution carbonatée, on ajoute 3 cc de NaOH 1,5 N ; il se développe alors une coloration rose dont l'intensité est mesurée au photomètre de Meunier (filtre 520 m $\mu$ ) contre un blanc constitué par 3 cc de solution carbonatée + 3 cc d'eau distillée.

## II - CONDITIONS D'ETALONNAGE

Suivant en cela les indications de CASE<sup>(8)</sup> LU<sup>(36)</sup>, BUEDING<sup>(6)</sup>, FRIEDEMANN<sup>(15)</sup> utilisent l'acide pyruvique fraîchement distillé trois fois, la fraction bouillant à 55° - 60° sous 10mm de HG étant seule conservée.

Nous avons observé que l'on peut plus commodément et avec des résultats identiques, utiliser une solution extemporanée de pyruvate de sodium.

| solution  | divisions du Meunier              |                                           |
|-----------|-----------------------------------|-------------------------------------------|
|           | pyruvate de Na<br>62,5 mg % litre | acide pyruvique distillé<br>50 mg / litre |
| 5 X / cc  | 12 - 11,5 - 12                    | 12 - 13 - 12                              |
| 10 X / cc | 21 - 20 - 21                      | 21 - 21 - 21                              |
| 15 X / cc | 28 - 28 - 28,5                    | 30 - 31 - 30                              |
| 20 X / cc | 36 - 36 - 37                      | 37 - 38 - 37                              |

## III - REPRODUCTIBILITE DE LA METHODE DE FRIEDEMANN.

Mlle VINET et RAOUL<sup>(57)</sup>, utilisant la méthode de LU, trouvent que pour un même sang les résultats ne sont <sup>pas</sup> reproductibles. Ils incriminent la défécation trichloracétique qui serait susceptible de provoquer des pertes d'acide pyruvique car l'hémolyse serait insuffisante et il se produirait une adsorption sur le précipité.



En employant la méthode de FRIEDEMANN qui utilise elle aussi la défécation trichloracétique, nous trouvons des résultats reproductibles à la seule condition de l'effectuer sur deux échantillons prélevés de façon identique.

| exemple | acide pyruvique en mg/litre |             |
|---------|-----------------------------|-------------|
|         | 1er dosage                  | 2ème dosage |
| 1       | 12,5                        | 12,5        |
| 2       | 16,5                        | 15,5        |
| 3       | 13,5                        | 13          |
| 4       | 13                          | 13          |
| 5       | 12,5                        | 12,5        |
| 6       | 14                          | 14,5        |
| 7       | 11                          | 11          |

Les quantités d'acide pyruvique ajoutées au sang sont retrouvées de façon satisfaisante.

| exemple | acide pyruvique en mg/litre |        |          |
|---------|-----------------------------|--------|----------|
|         | initialement présent        | ajouté | retrouvé |
| I       | II                          | 5      | 16,5     |
| II      | II                          | 10     | 21       |

La défécation trichloracétique ne nous paraît donc pas devoir être rejetée ; elle a de plus le mérite d'être très simple et rapide à exécuter.



#### IV - CONDITIONS DE PRELEVEMENT.

WILKINS, WEISS et TAYLOR<sup>(58)</sup> furent les premiers à montrer que l'acide pyruvique disparaît rapidement du sang recueilli sur oxalate et maintenu à la température de la pièce. Sur le sang oxalaté, le pyruvate est transformé en lactate tandis que sa formation à partir du phosphoglycerate est inhibée. Ceci fut confirmé par BUEDING<sup>(6)</sup> qui observa une perte importante même après un délai n'excédant pas une minute, par LONG<sup>(34)</sup>, CHEVILLARD et HAMON<sup>(9)</sup>. Par contre Melle VINET<sup>(57)</sup> note dans ces conditions une augmentation de la pyruvicémie en fonction du temps. LONG<sup>(34)</sup> étudia les différents anticoagulants ; que l'on utilise le citrate, le fluorure, ou l'oxalate, on observe, à la température ordinaire, une baisse de la pyruvicémie, plus ou moins rapide selon l'anticoagulant choisi, mais toujours importante.

De notre côté, nous avons pu observer une diminution importante et rapide sur le sang recueilli soit sur oxalate, soit sur héparine.

| acide pyruvique en mg / litre |                         |                  |                  |                   |
|-------------------------------|-------------------------|------------------|------------------|-------------------|
| exemple                       | défécation<br>immédiate | déféc. après 5'  | déféc. après 15' | déféc. après 30'  |
| oxalate                       | 9,5                     | 8,5              | 7,5              | 6                 |
| héparine                      | 10                      | 9,5              | 8                | 7                 |
|                               | défécation<br>immédiate | déféc. après 10' | déféc. après 30' | déféc. après 3 h. |
| héparine                      | 15                      | 14               | 11,5             | 9,5               |



Le problème de la stabilisation de la pyruvicémie lors du prélèvement fut diversement résolu suivant les auteurs ; LU<sup>(36)</sup> et FRIEDMANN<sup>(16)</sup> surmontèrent la difficulté en déprotéïnisant aussi rapidement que possible le sang après la ponction veineuse.

BUEDING et WORTIS<sup>(6)</sup> ne trouvent pas cette méthode satisfaisante et proposent une stabilisation par le monoiodacétate de Na à la concentration de 0,2 %. Mais cette stabilisation n'excède pas quelques minutes et BUEDING<sup>(6)</sup> lui-même constate après 30' une augmentation de 3 à 20 % du taux initial, alors que GOLBERG et GILLMANN<sup>(11)</sup> n'obtiennent avec le monoiodacétate et le fluorure qu'une stabilisation à un taux supérieur d'environ 10 % au taux initial et ce, pendant 30 minutes seulement. FRIEDMANN<sup>(16)</sup> observe également que le taux de pyruvicémie est plus élevé en présence de monoiodacétate.

Les résultats que nous avons obtenus, consignés dans le tableau ci-dessous, sont conformes à ces données.

| TEMPS                   | acide pyruvique en mg / litre |                                     |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
|                         | sang + heparine               | sang + heparine<br>+ monoiodacétate |
| défécation<br>immédiate | 10                            | 10,5                                |
| défécation<br>après 5'  | 10                            | 11                                  |
| défécation<br>après 15' | 8                             | 11                                  |
| défécation<br>après 30' | 7                             | 11,5                                |



Par contre, si le prélèvement sur héparine et iodacétate est maintenu jusqu'à la défécation, à la température de la glace, le taux de la pyruvicémie reste stable pendant quelques heures :

| exemple | acide pyruvique en mg / litre |                                                     |                                                        |
|---------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|         | Défécation<br>immédiate       | défécation<br>après 2 H.<br>Température<br>ambiante | défécation<br>après 2 H.<br>Température<br>de la glace |
| I       | 13,5                          | 17                                                  | 13                                                     |
| II      | 11                            | 15                                                  | 11,5                                                   |
| III     | 12,5                          | 16,5                                                | 12                                                     |
| IV      | 9,5                           | 12,5                                                | 10                                                     |
| V       | 12                            | 15                                                  | 11,5                                                   |
| VI      | 10                            | 14                                                  | 10,5                                                   |

En conclusion, en utilisant l'héparine comme anticoagulant, le moniodacétate de Na comme stabilisant, et en maintenant le prélèvement à la température de la glace, il est possible de maintenir le taux de pyruvicémie pendant quelques heures, ce qui facilite grandement la pratique courante du dosage.

#### Action du garrot.

Il a été souvent observé que la pose d'un garrot pendant le prélèvement pouvait augmenter la pyruvicémie de façon considérable.

Cependant, certains auteurs avaient effectué leurs déterminations après des temps de pose du garrot anormalement longs, en vue de les rendre plus démonstratives.

Friedemann<sup>(16)</sup> appliquant le garrot pendant deux minutes avant la ponction et le laissant pendant



l'opération, ne trouve dans ces conditions qu'une augmentation légère ou même, dans la majorité des cas, aucune augmentation.

Nous avons repris cette expérimentation.

Chez le même malade, il a été procédé simultanément à deux ponctions ; à un bras, la ponction était faite sans aucun garrot, à l'autre bras, le garrot était posé le temps minimum, c'est-à-dire retiré dès que l'aiguille était dans la veine.

| acide pyruvique en mg / litre |             |            |
|-------------------------------|-------------|------------|
| sans garrot                   | avec garrot | différence |
| 9,5                           | 11,5        | + 2        |
| 9,5                           | 11          | + 1,5      |
| 11,5                          | 14,5        | + 3        |
| 9,5                           | 12          | + 2,5      |
| 11,5                          | 13,5        | + 2        |
| 12                            | 13,5        | + 1,5      |
| 8                             | 9,5         | + 1,5      |
| 7,5                           | 10,5        | + 3        |

Enfin, il convient de rappeler que ce dosage doit être fait chez un malade à jeun et au repos,

Beaucoup d'auteurs, parmi lesquels FRIEDEMANN, HAUGEN et KNIECIAK<sup>(17)</sup>, GOLBERG et GILLMANN<sup>(11)</sup>, GOUNELLE, BACHET et MARNAY<sup>(21)</sup>, MARCHE<sup>(41)</sup>, LU et PLATT<sup>(37)</sup> ont en effet montré que l'exercice musculaire augmente le taux de la pyruvicémie. Le maximum est atteint au bout de quelques minutes et le taux revient à sa valeur initiale en une heure une heure et demie.



FRIEDEMANN<sup>(17)</sup>, MARCHE<sup>(41)</sup> ont également observé une augmentation discrète et passagère, maximum en une heure, de la pyruvicémie après un repas composé de protides et de glucides ; par contre, les lipides paraissent sans action. (SCHREIER et KANIS)<sup>(48)</sup>.

Enfin les erreurs dues à la formation d'autres hydrazones et en particulier celle de l'acide acétylacétique, sont négligeables chez les sujets qui ne sont pas en acidose, ce qui était le cas pour notre travail.

Dans les hépatites, au cours des états de jeûne, et surtout lors de l'acidocétose diabétique, on peut observer une erreur en excès de 6 à 10 %. Les solutions proposées sont nombreuses : FRIEDEMANN et HAUGEN<sup>(15)</sup> laissent le filtrat déprotéinisé une nuit à la glacière ; LESTRADET et GUEST<sup>(33)</sup> font bouillir le filtrat, en présence d'HCl concentré, pendant une heure après l'addition de la phénylhydrazine ; SLAVICK et MICHALE<sup>(51)</sup> éliminent l'acide oxaloacétique et  $\alpha$  cétooglutarique par leur combinaison avec  $N_2H_4$  ; SHINIZU<sup>(49)</sup> extrait l'hydrazone de l'acide pyruvique par le xylène après un temps de contact de cinq minutes avec la phénylhydrazine, puis après cette extraction, traite le filtrat avec la phénylhydrazine durant 25' et extrait ensuite l'hydrazone de l'acide  $\alpha$  cétooglutarique par l'acétate d'éthyle.

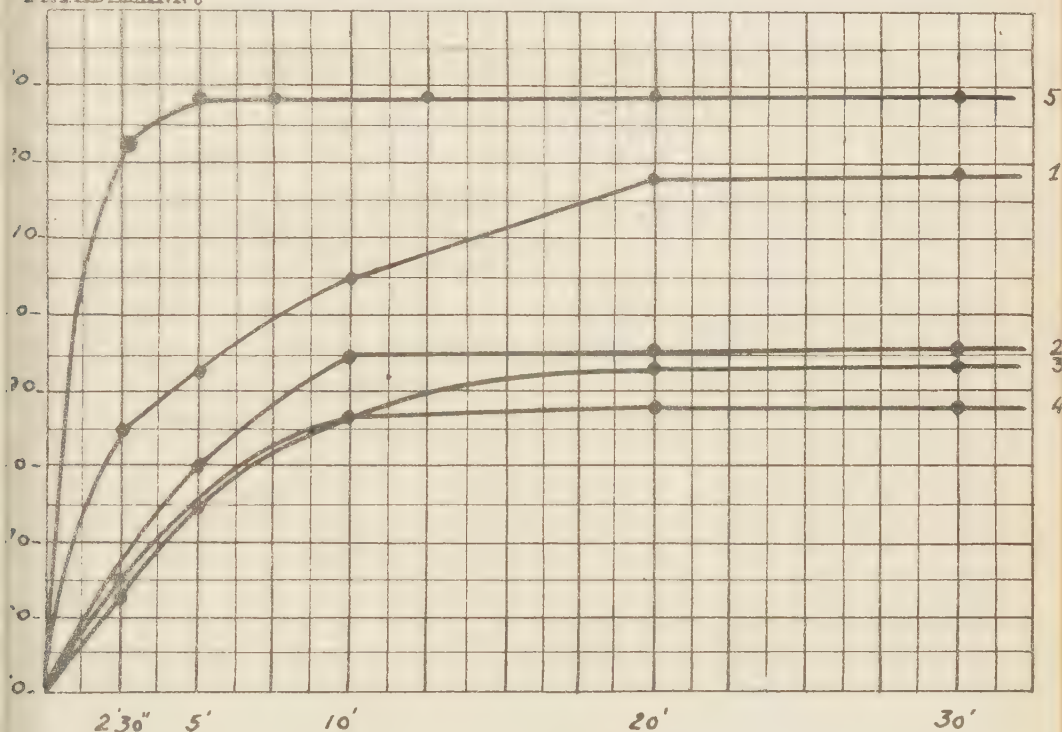
#### V - IMPORTANCE DES VOLUMES DE SOLVANTS UTILISES.

Il importe, pour que la méthode de FRIEDEMANN donne des résultats reproductibles, de respecter les volumes de solvant indiqués par cet auteur.



C'est ainsi que dans le schéma ci-dessous les courbes 1, 2, 3, 4, ont été obtenues en extrayant par 3 cc de toluène, 50  $\gamma$  d'acide pyruvique sous un volume de 15 cc soit un rapport de 1/5 ; on peut constater que les dosages ne sont pas reproductibles dans ces conditions.

Par contre, la courbe N° 5 a été obtenue en extrayant par trois cc de toluène la même quantité d'acide pyruvique, mais sous un volume de trois cc comme l'indique la technique de FRIEDEMANN.



La totalité de l'hydrazone de l'acide pyruvique peut être extraite après un temps de contact de 5' et cette courbe est parfaitement reproductible et analogue à celles obtenues par FRIEDEMANN et reproduites dans son article original (15).



VI - COMPARAISON des METHODES de FRIEDEMANN et de VINET et RAOUL.

SUR DU SANG RECUEILLI SUR HEPARINE et IODACETATE ET MAINTENU à la TEMPERATURE DE LA GLACE, nous avons effectué des dosages en double, l'un selon la technique de FRIEDEMANN, l'autre selon celle de Melle VINET (défécation à l'hydroxyde ferrique naissant en milieu dilué)<sup>(57)</sup>.

Les résultats sont concordants comme le montre le tableau ci-dessous :

| acide pyruvique en mg / litre |                |
|-------------------------------|----------------|
| FRIEDEMANN                    | VINET et RAOUL |
| 10,5                          | 9              |
| 7                             | 8,5            |
| 14                            | 13             |
| 12                            | 10             |
| 11                            | 10             |
| 12                            | 11             |
| 13                            | 11,5           |
| 13                            | 12             |
| 14                            | 12             |
| 9,5                           | 10             |
| 16                            | 15             |
| 11                            | 11             |
| 11,5                          | 12             |
| 11                            | 12             |
| 11                            | 11,5           |
| moyenne des résultats         |                |
| 11,7                          | 11,2           |



## VII - CONCLUSIONS.

Il ressort de cette étude que si la technique de FRIEDEMANN paraît convenable d'un point de vue analytique pur, elle semble en défaut en ce qui concerne son mode de prélèvement.

Etant donné la rapidité avec laquelle l'acide pyruvique disparaît en l'absence d'agent stabilisant, la défécation dite immédiate par l'acide trichloracétique introduit très certainement un élément d'incertitude dans le résultat et ceci explique à notre avis les chiffres très bas observés par LU, FRIEDEMANN et les auteurs utilisant leur technique.

Appliquée sur un sang prélevé sur iodacétate et héparine et conservé à la température de la glace, cette technique donne des résultats tout à fait comparables à ceux obtenus par la méthode de Melle VINET et RAOUL et les critiques élevées par ces auteurs contre la défécation trichloracétique ne peuvent plus être retenues.

Il convient de se souvenir que si la méthode de FRIEDEMANN donne des résultats satisfaisants, toute modification, même apparemment minime, de la technique peut se révéler abusive. La pose d'un garrot durant un minimum de temps nous paraît concevable en sachant qu'elle augmentera d'environ 2 mg / litre le taux de la pyruvicémie.

Il nous apparaît enfin qu'en raison des difficultés diverses, et en particulier celles tenant au prélèvement, seules des variations d'une certaine importance peuvent être prises en considération.

Ces conditions techniques préalablement admises, nous allons exposer les résultats de nos dosages sur un groupe de tuberculeux pulmonaires.



- RESULTATS DES DOSAGES DE PYRUVICEMIE CHEZ  
LES TUBERCULEUX PULMONAIRES.
- RELATION AVEC LE DEGRE D'INTOXICATION  
ETHYLIQUE ET LES EFFETS DU TRAITEMENT  
A L'ISONIAZIDE.



ETUDE des MALADES  
SUR LESQUELS SERONT EFFECTUES les DOSAGES

Les dosages de pyruvicémie furent effectués chez un groupe de 31 malades, hommes, tous hospitalisés pour tuberculose pulmonaire uni ou bilatérale, cavitaires ou non, récente ou ancienne.

L'existence d'un ou plusieurs contrôles bactériologiques sur lame ou par culture, permirent d'affirmer, dans tous les cas, la réalité de cette tuberculose.

L'âge moyen des malades étudiés est de 36 ans ; le plus jeune étant âgé de 16 ans, le plus âgé de 62.

A - Dans 14 cas, il s'agissait d'une rechute d'une tuberculose ancienne déjà reconnue, et traitée dans la majorité des cas ; parmi ceux-ci, nous relevons :

- 8 rechutes de tuberculose pulmonaire bilatérale (n° IX-X-XVII-XVI-XXII-VI-XIII-XV) qui fut initialement traitée de façon variable :
  - aucun traitement : n° XXII - VI - XV.
  - traitement antibiotique triple : n° XIII.
  - traitement antibiotique triple + pneumopéritoine : n° XVII.
  - pneumothorax intrapleurale double n° X.
  - pneumothorax + streptomycine : n° IX.
  - traitement chimiothérapique double : n° XVI.

Sur ces 8 rechutes, 3 ont comporté l'apparition de cavernes bilatérales (IX) ou unilatérales (XXII-VI).

- 4 rechutes de tuberculose initialement unilatérale et apicale se compliquant de pyothorax (I) de perforation pleuro bronchique (XXVIII) d'images cavitaires (XXIV).



- Dans deux cas, enfin, le premier épisode tuberculeux datait de moins d'un an :

Mr. L. André, 56 ans.(II), présentait une tuberculose bilatérale non bacillaire, non caverneuse, qui fut traitée durant un mois par l'isoniazide.

Mr. B. Jean, 53 ans (XIV), présentait initialement une tuberculose apicale gauche bacillifère, traitée par chimiothérapie double pendant deux mois.

B - Pour les 17 malades restants, il s'agissait d'une première atteinte de tuberculose ; pour la plupart, ce fut une découverte d'examen systématique ; dans deux cas, l'atteinte de l'état général avait attiré l'attention (V - XXIII) ; dans un cas, une hémoptysie fut le symptôme révélateur (IV) ; enfin, on relève un cas de tuberculose ayant succédé à une primo-infection chez un malade de 16 ans (XI).

Cette première atteinte est unilatérale dans 10 cas, dont trois formes caverneuses (VIII : caverne sous-claviculaire, XVIII : caverne de la pyramide basale, XXX : caverne de la région axillaire gauche), cinq formes apicales non caverneuses (XI - XX - XXV - XXVI - XII), une au lobe supérieur droit (VII) et une au lobe inférieur droit (IV).

Les sept tuberculoses bilatérales comprennent : quatre localisations biapicales (XIX - III - XXVII - XXIX), deux formes localisées au lobe supérieur avec ensemenement du côté opposé (XXI - V) et une tuberculose bilatérale très étendue (XXXIII).

Les 31 malades peuvent être divisés en deux groupes :



14 en effet sont atteints d'intoxication alcoolique chronique .

Ceci fut toujours confirmé par l'interrogatoire : 10 malades avouaient l'absorption de plus de deux litres de vin par jour et 4 de plus de trois litres, sans compter les apéritifs multiples et les rhums matinaux.

Parmi ces 14 malades, 5 (XXX - VIII - XXIX - VII - IX) présentent des signes cliniques à prédominance nerveuse évidents . (insomnies, cauchemars, tremblements des extrémités, trémulations de la langue) s'accompagnant aux membres inférieurs de signes de la série polynévritique (diminution de la force musculaire, crampes, hyperesthésie cutanée et à la pression des masses musculaires) et des signes hépatodigestifs mineurs.

6 patients ne présentent qu'une anorexie et une légère hépatomégalie, enfin 3 (XVI - X - XXVIII) ne présentent aucun signe objectif.

Simultanément aux dosages de pyruvicémie, nous avons effectué des épreuves fonctionnelles hépatiques :

- dosage des protides totaux et rapport albumine/globuline par gravimétrie;
- dosage du cholestérol total et estérifié et rapport E/T.;
- deux tests de floculation :
  - test de Hanger à la céphaline-cholestérol (globulines gamma)
  - test de Gros au chlorure mercurique (rapport alb./glo.).



Signalons d'autre part que deux des malades étudiés (XV-VI) présentaient, associé à leur tuberculose pulmonaire, un cancer laryngé traité par RX et que dans les antécédents de Mr. M. François (XII), nous relevons un ulcus duodénal opéré cinq ans auparavant.

---

PROPORTION de MALADES  
AYANT FAIT l'OBJET de DOSAGES REPETES

24 malades ont fait l'objet de dosages répétés : l'un étant pratiqué à l'entrée dans le service, les autres à 15 jours d'intervalle pendant l'hospitalisation ; trois séries de dosages ont été ainsi faites sur dix malades et deux séries sur quatorze.

Tous ces malades ont reçu pendant leur séjour un traitement chimiothérapique double antituberculeux : isoniazide à la dose de 5 mg par kg de poids soit, dans la majorité des cas, 6 à 7 comprimés par jour et B.PAS, 15 g par jour.

A ce traitement commun s'ajoutent : de la streptomycine (1g/jour) pour quatre malades (I - XII - V - XIII) et des médications non spécifiques tels que la méthionine, extraits hépatiques, strychnine.

Aucun des malades ayant subi des examens répétés n'a reçu de traitement vitaminique et en particulier de la vitamine B.I qui serait susceptible de fausser les résultats des dosages de pyruvicémie.

L'évolution de la maladie, au cours du séjour dans le service, fut suivie par des examens cliniques,



radiologiques et bactériologiques.

Nous avons ainsi observé, en citant en premier lieu les cas les plus défavorables :

- cinq cas (XIII - VI - XX - X - XVII) où la radiologie et la bacilloscopie sont restées inchangées. Le cas VI présentait simultanément un cancer du larynx ; les cas X et XVII étaient d'anciens tuberculeux fibreux en assez bon état général.
- trois cas où l'on ne put objectiver qu'une amélioration de l'état général (XXIV - XXIII - XVIII).
- sept cas où une amélioration de l'état général s'est associée à une nette diminution des images radiologiques (VII - VIII - III - IV - XIV - XI - XII) ; chez quatre d'entre eux, le diagnostic bactériologique ayant été fait par la culture, il n'a pas été procédé à un contrôle bactériologique de sortie.
- Enfin, chez neuf de nos malades, nous avons constaté une amélioration du triple point de vue clinique, radiologique et bactériologique.

Avant d'exposer les résultats obtenus, nous tenons à signaler que les dosages de pyruvicémie ont été effectués selon la technique de FRIEDEMANN rappelée dans un chapitre précédent, que les prélèvements ont été faits sur iodoacétate de Na et héparine et conservés à la température de la glace ; la ponction veineuse a été faite avec un garrot posé le minimum de temps nécessaire et toujours dans les mêmes conditions par le même opérateur afin d'éviter des erreurs grossières.



Il a été procédé, à titre comparatif, à des dosages chez des sujets normaux dont voici quelques exemples rassemblés dans le tableau A.

L'étude de ces quelques cas nous montre que, chez les sujets normaux, les variations de la pyruvicémie sont importantes (9,5 mg et 14,5 mg pour les deux extrêmes) avec une moyenne de 11,75 mg / litre pour dix exemples.

TABLEAU A

DOSAGES de PYRUVICEMIE CHEZ des SUJETS NORMAUX  
(résultats exprimés en mg par litre)

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| R. Francine                    | 9,50  |
| L. Denise                      | 14,50 |
| G. Pierre                      | 12    |
| R. Jean                        | 12,50 |
| C. André                       | 11,50 |
| L. André                       | 13    |
| F. Léon                        | 10,50 |
| G. Jean                        | 10,50 |
| H. Pierre                      | 12    |
| P. Claude                      | 11,50 |
| Moyenne des dix sujets : 11,75 |       |



DOSAGES de la PYRUVICEMIE à l'ARRIVEE  
AVANT TOUT TRAITEMENT

Les résultats consignés dans le tableau B mettent en évidence deux faits :

I - Chez des malades tous tuberculeux avérés, la pyruvicémie ne présente pas de modifications notables ; en effet, la plupart des résultats (moyenne générale : 11,45 avec pour valeurs extrêmes 9 et 16 mg) entrent dans le cadre défini par les dosages effectués sur les sujets normaux (cf tableau A).

II - Il est impossible d'objectiver une différence entre les sujets tuberculeux atteints d'intoxication alcoolique chronique, et les sujets tuberculeux sobres.

Ceci semble en contradiction avec les conclusions des travaux de LECOQ qui note, chez les alcooliques, une hyperpyruvicémie provoquée par la dégradation de l'alcool dans l'organisme et par une avitaminose secondaire due à un défaut d'absorption ou à un défaut d'utilisation tissulaire.

En particulier, nous relevons, chez les sujets présentant des symptômes nerveux d'origine alcoolique, les taux suivants : 13 mg (XXX), 11,50 mg (VIII), 11,50 mg (XXIX), 9,50 mg (VII), 12 mg (IX) qui ne sont pas significatifs.

L'étude des pyruvicémies élevées, c'est-à-dire supérieures à 13 mg, nous montre ainsi qu'il s'agit dans deux cas de sujets atteints d'alcoolisme chronique (XXX -XXXI) et dans trois cas de sujets non suspects d'éthylisme. La pyruvicémie la plus élevée



(16 mg) est observée chez un malade non alcoolique présentant une rechute avec hémoptysie et caverne, d'une tuberculose bilatérale datant de 10 ans.

Parmi les pyruvicémies basses, c'est-à-dire inférieures à 10 mg, nous pouvons noter :

- un malade atteint d'intoxication alcoolique importante mais bien compensée (cas n° VII : 9,50 mg)
- un cas de tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale d'évolution rapide chez un éthylique (cas n° XXIII : 9 mg)
- un cas de tuberculose bilatérale ancienne avec caverne associée à un cancer du larynx (cas n° VI : 9,50 mg)
- un cas de tuberculose unilatérale cavitaire avec grosse atteinte de l'état général (cas n° XXIV : 9 mg).

Les épreuves hépatiques pratiquées simultanément ont montré dans la grande majorité des cas des protides totaux élevés avec un rapport albumine sur globuline toujours supérieur à 1,5 ; des cholestérols totaux et esterifiés normaux ou subnormaux et des tests de floculation perturbés : le test de Hanger était positif dans 29 cas et le test de Gros inférieur à 2 cc dans 19 cas. Les sujets alcooliques ne présentaient pas de perturbations biologiques significatives.

Le bilan de ces dosages pratiqués isolément est donc entièrement négatif et montre que le taux de pyruvicémie ne peut être retenu, que ce soit pour juger du degré de l'intoxication alcoolique, ou pour



apprécier la gravité de la forme évolutive de la tuberculose présentée par le malade.

TABLEAU B

DOSAGES de PYRUVICEMIE à l'ARRIVEE  
(pyruvicémie exprimée en mg par litre)

| éthyliques<br>âge moyen : 45 ans |       | non éthyliques             |       |
|----------------------------------|-------|----------------------------|-------|
| n° 1                             | 12,50 | n° 2                       | 11    |
| n° 7                             | 9,50  | n° 3                       | 11    |
| n° 8                             | 11,50 | n° 4                       | 11    |
| n° 9                             | 12    | n° 5                       | 12    |
| n° 10                            | 12    | n° 6                       | 9 50  |
| n° 14                            | 10    | n° 11                      | 13    |
| n° 16                            | 12    | n° 12                      | 11,50 |
| n° 19                            | 12    | n° 13                      | 10    |
| n° 20                            | 11    | n° 15                      | 10    |
| n° 23                            | 9     | n° 17                      | 12    |
| n° 28                            | 12    | n° 18                      | 10,50 |
| n° 29                            | 11,50 | n° 21                      | 12    |
| n° 30                            | 13    | n° 22                      | 16    |
| n° 31                            | 14,50 | n° 24                      | 9     |
|                                  |       | n° 25                      | 10    |
|                                  |       | n° 26                      | 13    |
|                                  |       | n° 27                      | 12    |
| Moyenne des 14 cas<br>11,6       |       | Moyenne des 17 cas<br>11,3 |       |



DOSAGES REPETES au COURS du TRAITEMENT

Les résultats en sont consignés dans les tableaux C et D. Ils nous permettent de distinguer trois groupes de malades :

- I - un groupe réduit à un seul cas où le chiffre de pyruvicémie s'est élevé pendant l'hospitalisation. Il s'agit d'une deuxième rechute bacillifère d'une tuberculose biapicale avec excavation d'un nodule du sommet droit ; le traitement triple n'a apporté après un mois aucune modification tant radiologique que bactériologique (XIII).
- II - un groupe composé de cinq cas où le chiffre de pyruvicémie est resté stationnaire :
  - . cas n° VI : tuberculose bilatérale ancienne cavitaire associée à un cancer du larynx. Etat pulmonaire stationnaire malgré traitement chimiothérapique double.
  - . cas n° XVIII : tuberculose nodulaire du lobe inférieur gauche avec caverne de la pyramide basale, bacillifère.  
Le malade a présenté pendant l'hospitalisation une poussée fébrile ayant cédé à un traitement spécifique antituberculeux double.
  - . cas n° XXIV : rechute d'une tuberculose apicale unilatérale avec cavité rétro claviculaire, bacillifère.  
30 jours de traitement chimiothérapique double ont amené une amélioration de l'état général tandis que l'état radiologique est inchangé.



- . cas n° XX : tuberculose apicale droite non cavitaire, chez un alcoolique ; le traitement antituberculeux double n'a amené aucune modification tant radiologique que bactériologique.
- . cas n° XXIII : tuberculose bilatérale étendue d'évolution rapide. Discrète amélioration lésionnelle au cours de l'hospitalisation sans amélioration bactériologique.

III - Enfin, le groupe le plus important (18 cas) est constitué par les malades dont la pyruvicémie s'est abaissée pendant leur séjour dans le service.

Dans ce groupe entrent les malades dont l'évolution fut objectivement la plus favorable, en particulier tous ceux chez lesquels est survenue une amélioration nette de l'état général associée à un nettoyage radiologique certain et tous ceux chez lesquels a pu être constatée une amélioration du triple point de vue clinique, radiologique, bactériologique (IX - II - XIX - XXI - V - XVI - XXII - XV - I).

Il s'y ajoute les cas X et XVII qui présentent deux cas à peu près similaires de tuberculose ancienne en assez bon état général avec cependant bacilloscopie positive.

Nous pouvons rapprocher de ces cas deux autres cas cités précédemment (XXXII - XXXIII) de malades pulmonaires non tuberculeux :

- l'un d'eux, alcoolique, atteint d'un abcès du lobe supérieur gauche et traité par antibiotiques



(tifomycine) a vu son taux de pyruvicémie s'abaisser rapidement (13 mg, 11,50 mg, 9 mg) parallèlement à une régression clinique et radiologique très satisfaisante du processus infectieux;

- chez l'autre (XXXIII) atteint d'un épisode broncho alvéolaire aigu, non éthylique, s'est dessinée une amélioration rapide sous l'influence d'une thérapeutique symptomatique tandis que l'on notait une baisse de l'acide pyruvique sanguin.

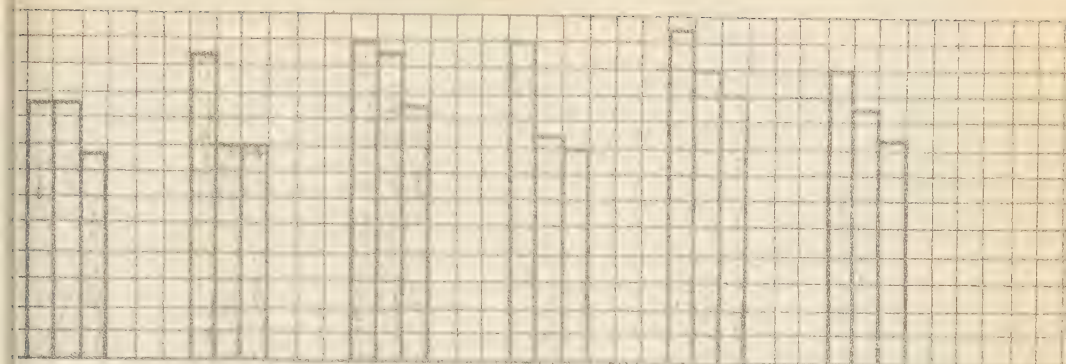
Il semble donc que les dosages répétés présentent un intérêt plus grand que les dosages uniques. On peut noter en particulier un certain parallélisme entre l'évolution de la pyruvicémie et l'efficacité plus ou moins grande de la thérapeutique. Il est possible d'attribuer cette chute au repos, au régime équilibré, à la suppression des boissons alcoolisées durant l'hospitalisation.

Par contre, l'action spécifique de l'INH dans ces conditions ne semble pas devoir être retenue : en effet, les deux derniers malades cités n'ont pas été traités par l'isoniazide, et cependant, leur taux de pyruvicémie a baissé régulièrement au fur et à mesure de la régression du processus infectieux.

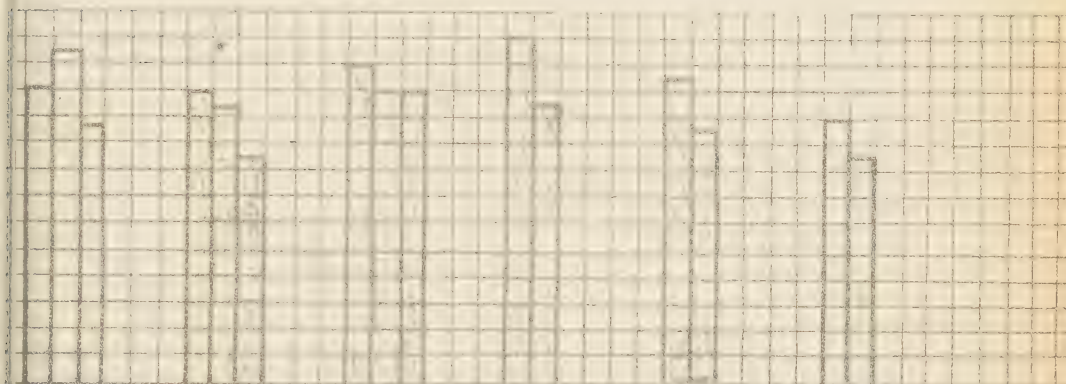
Enfin, l'état plus ou moins grand d'intoxication éthylique n'influe pas sur les modifications du taux de pyruvicémie au cours du traitement.



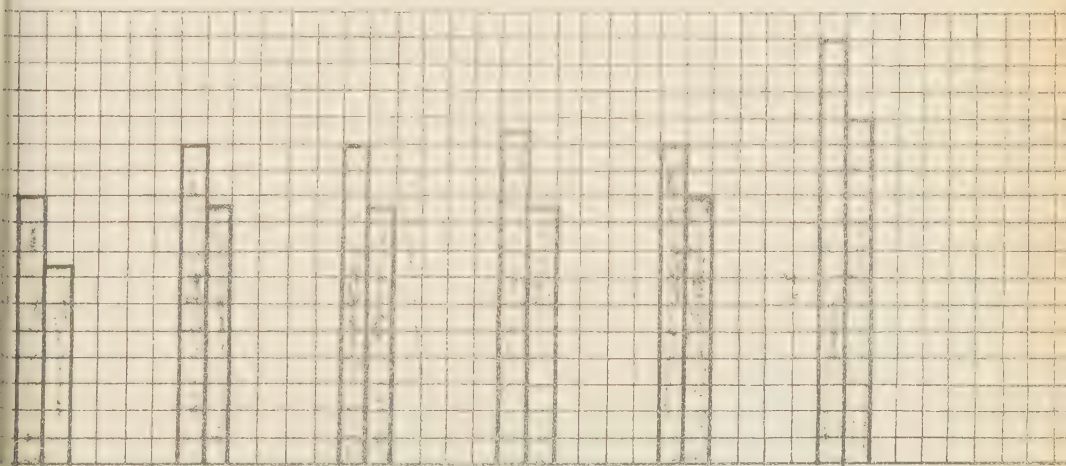
TABLEAU - C.



VII VIII IX X I II



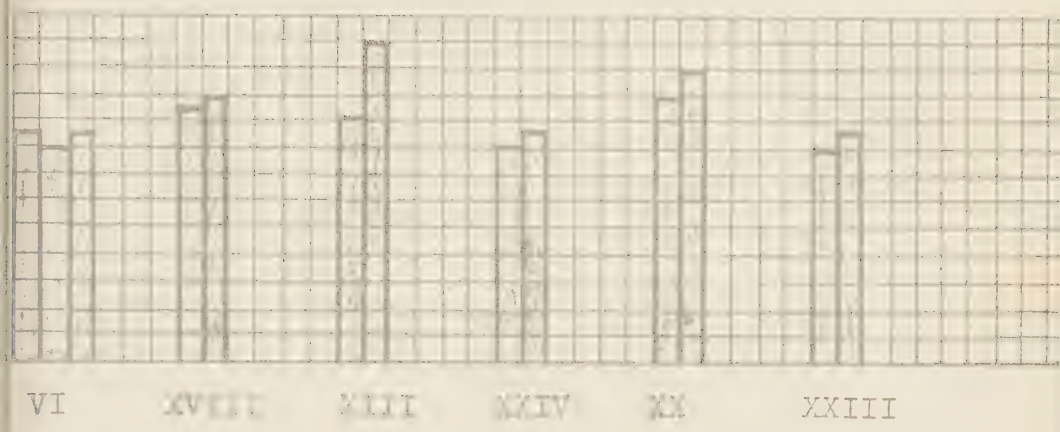
III IV V VI XII XIV



XV XVI XVII XIX XXI XXII



TABLEAU - D.





REFERENCES DES OBSERVATIONS

| Nbre de dosages           | N° d'ordre | Nom du malade | âge    | Intoxication éthylique |
|---------------------------|------------|---------------|--------|------------------------|
| 3                         | I          | P. René       | 62 ans | +                      |
| -                         | II         | L. André      | 56 -   | -                      |
| -                         | III        | V. Dominique  | 44 -   | -                      |
| -                         | IV         | G. Jean       | 20 -   | -                      |
| -                         | V          | P. Jean       | 32 -   | -                      |
| -                         | VI         | V. Victor     | 61 -   | -                      |
| -                         | VII        | K. Edouard    | 54 -   | +                      |
| -                         | VIII       | G. Edmond     | 20 -   | +                      |
| -                         | IX         | A. Léon       | 43 -   | +                      |
| -                         | X          | V. André      | 44 -   | +                      |
| 2                         | XI         | D. Jean Louis | 16 ans | -                      |
| -                         | XII        | M. François   | 37 -   | -                      |
| -                         | XIII       | A. Lucien     | 37 -   | -                      |
| -                         | XIV        | B. Jean       | 53 -   | +                      |
| -                         | XV         | L. Kléber     | 46 -   | -                      |
| -                         | XVI        | P. Julien     | 49 -   | +                      |
| -                         | XVII       | B. Clément    | 59 -   | -                      |
| -                         | XVIII      | M. Claude     | 20 -   | -                      |
| -                         | XIX        | M. René       | 42 -   | +                      |
| -                         | XX         | L. Maurice    | 62 -   | +                      |
| -                         | XXI        | B. Smaïn      | 22 -   | -                      |
| -                         | XXII       | H. André      | 29 -   | -                      |
| -                         | XXIII      | L. Jacques    | 29 -   | +                      |
| -                         | XXIV       | D. Raymond    | 19 -   | -                      |
| 1                         | XXV        | B. Jean       | 39 -   | -                      |
| -                         | XXVI       | T. Marcel     | 18 -   | -                      |
| -                         | XXVII      | B. Amar       | 24 -   | -                      |
| -                         | XXVIII     | B. André      | 45 -   | +                      |
| -                         | XXIX       | F. Marcel     | 43 -   | +                      |
| -                         | XXX        | J. Bertrand   | 33 -   | +                      |
| -                         | XXXI       | T. Marius     | 51 -   | +                      |
| 2 malades non tuberculeux |            |               |        |                        |
| 3                         | XXXII      | L. André      | 40 ans | +                      |
| 2                         | XXXIII     | M. Amar       | 19 -   | -                      |



RESULTATS DES BILANS HEPATIQUES

| Malade | Date | Prot.<br>Tot. | Sér.<br>alb. | S/G  | Choles.<br>Tot. | Choles.<br>Estér. | E/T  | Hanger | Gros<br>(cc) | Pyruvi-<br>cémie<br>mg/litre |
|--------|------|---------------|--------------|------|-----------------|-------------------|------|--------|--------------|------------------------------|
| n° 1   | 30-5 | 79,50         |              |      | 1,70            | 1                 | 0,58 | ++     | 1,50         | 12,5                         |
|        | 14-6 | 79            |              |      | 1,90            | 1,30              | 0,65 | +      | 1,25         | 11                           |
|        | 6-7  | 82            |              |      | 2,30            | 1,80              | 0,80 | +      | 1,50         | 10                           |
| n° 2   | 30-5 | 73,50         | 45           | 1,57 | 2,10            | 1,60              | 0,76 | +      | 2,05         | 11                           |
|        | 18-6 | 75            | 48           | 1,75 | 1,80            | 1,40              | 0,77 | 0      | 2            | 9,5                          |
|        | 6-7  | 71,50         | 46           | 1,80 | 2,30            | 1,90              | 0,80 | +      | 2            | 8,5                          |
| n° 3   | 16-6 | 84            |              |      | 2,50            | 1,60              | 0,65 | 0      | 1,75         | 11                           |
|        | 28-6 | 86            |              |      | 2,90            | 2,20              | 0,70 | ++     | 1,60         | 12,5                         |
|        | 16-7 | 89            | 56           | 1,70 | 2,20            | 1,40              | 0,65 | ++     | 1,25         | 9,5                          |
| n° 4   | 21-6 | 88            | 58           | 1,90 | 1,90            | 1,50              | 0,75 | 0      | 1,90         | 11                           |
|        | 10-7 | 80            | 52           | 1,90 | 2,25            | 1,60              | 0,70 | +++    | 1,70         | 10,5                         |
|        | 24-7 | 75            | 49           | 1,95 | 2               | 1,60              | 0,80 | +++    | 1,50         | 8,5                          |
| n° 5   | 25-5 | 76            |              |      | 1,90            | 1                 | 0,52 | +++    | 2,20         | 12                           |
|        | 12-6 | 82            |              |      | 2,10            | 1,50              | 0,70 | +++    | 1,90         | 11                           |
|        | 28-6 | 80            |              |      | 2               | 1,30              | 0,65 | +++    | 2            | 11                           |
| N° 6   | 28-6 | 81,50         | 51           | 1,70 | 2,40            | 1,70              | 0,70 | +      | 1,35         | 9,5                          |
|        | 16-7 | 85            | 54           | 1,77 | 2,90            | 2                 | 0,65 | ++     | 1,25         | 9                            |
|        | 31-7 | 82            | 48           | 1,40 | 2,30            | 1,90              | 0,80 | +      | 1,25         | 9,5                          |



| Malade | Date | Prot.<br>Tot. | Sér.<br>alb. | S/G  | Choles.<br>Tot. | Choles.<br>Estér. | E/T  | Hanger | Gros<br>(cc) | Pyruvi-<br>cémie<br>mg/litre |
|--------|------|---------------|--------------|------|-----------------|-------------------|------|--------|--------------|------------------------------|
| n° 7   | 2-7  | 82            | 50           | 1,60 | 1,70            | 1,20              | 0,70 | ++     | 1,60         | 9,5                          |
|        | 16-7 | 86            | 52           | 1,50 | 2,10            | 1,60              | 0,70 | ++     | 1,50         | 9,5                          |
|        | 31-7 | 73,50         | 45           | 1,60 | 1,90            | 1,50              | 0,80 | ++     | 1,25         | 7,5                          |
| n° 8   | 2-7  | 89            | 55           | 1,60 | 1,60            | 1,10              | 0,70 | +++    | 2            | 11,5                         |
|        | 16-7 | 90            | 54           | 1,50 | 1,50            | 1                 | 0,70 | +++    | 1,80         | 8                            |
|        | 31-7 | 89,5          | 56           | 1,65 | 1,40            | 1                 | 0,72 | ++     | 1,70         | 8                            |
| n° 9   | 30-5 | 78,50         |              |      | 1,50            | 0,90              | 0,60 | ++     | 2            | 12                           |
|        | 14-6 | 78            |              |      | 1,80            | 1,10              | 0,60 | 0      | 1,90         | 11,5                         |
|        | 6-7  | 80            |              |      | 2               | 1,50              | 0,75 | +      | 1,90         | 9,5                          |
| n° 10  | 30-5 | 81,50         |              |      | 1,50            | 1                 | 0,66 | ++     | 2,60         | 12                           |
|        | 14-6 |               |              |      | 2,40            | 1,90              | 0,75 |        |              | 8                            |
|        | 6-7  | 76,5          |              |      | 2,20            | 1,70              | 0,75 | ++     | 2            | 8                            |
| n° 11  | 28-6 | 88            |              |      | 3,10            | 2,50              | 0,75 | ++     | 1,65         | 13                           |
|        | 16-7 | 90            |              |      | 2,50            | 1,80              | 0,70 | ++     | 1,60         | 10,5                         |
| n° 12  | 2-7  | 89            |              |      | 2,50            | 2                 | 0,80 | ++     | 1,50         | 11,50                        |
|        | 16-7 | 90            |              |      | 2,60            | 1,80              | 0,65 | ++     | 1,25         | 9,50                         |



| Malade | Date | Prot.<br>Tot. | Sér.<br>alb. | S/g  | Choles.<br>Tot. | Choles.<br>Estér. | E/T  | Hanger | Gros<br>(cc) | Pyruvi-<br>cémie<br>mg/litre |
|--------|------|---------------|--------------|------|-----------------|-------------------|------|--------|--------------|------------------------------|
| n°13   | 2-7  | 83            |              |      | 1,70            | 1,20              | 0,70 | ++     | 1,75         | 10                           |
|        | 20-7 | 86            | 57           | 1,90 | 1,80            | 1,20              | 0,65 | ++     | 1,75         | 13                           |
| n°14   | 2-7  | 87            | 56           | 1,80 | 2,30            | 1,60              | 0,70 | ++     | 1,80         | 10                           |
|        | 16-7 | 93            | 60           | 1,80 | 2,50            | 1,70              | 0,70 | ++     | 1,70         | 8,50                         |
| n° 15  | 12-7 | 79,50         |              |      | 3,20            | 1,60              | 0,50 | ++     | 1,75         | 10                           |
|        | 26-7 | 85            | 50           | 1,45 | 3,50            | 1,90              | 0,55 | ++     | 1            | 7,50                         |
| n° 16  | 12-7 | 79            |              |      | 2               | 1,40              | 0,70 | ++     | 1,25         | 12                           |
|        | 26-7 | 72,75         | 44           | 1,60 | 2,40            | 1,20              | 0,50 | +++    | 1            | 9,50                         |
| n° 17  | 12-7 | 79            |              |      | 2               | 1,40              | 0,70 | ++     | 1,25         | 12                           |
|        | 26-7 | 72            | 44           | 1,60 | 2,40            | 1,20              | 0,50 | +++    | 1            | 9,5                          |
| n° 18  | 3-6  | 85            |              |      | 1,70            | 1,30              | 0,74 | +++    | 2,10         | 10,5                         |
|        | 13-6 | 87            |              |      | 1,40            | 0,90              | 0,60 | +++    | 2,25         | 11                           |
| n° 19  | 8-6  | 81,5          |              |      | 2,20            | 1,40              | 0,63 | +++    | 2,10         | 12                           |
|        | 26-6 | 83            |              |      | 1,90            | 1,20              | 0,60 | +++    | 1,75         | 9,5                          |
| n° 20  | 8-6  | 79            |              |      | 1,60            | 0,90              | 0,56 | +++    | 1,90         | 11                           |
|        | 26-6 | 81            |              |      | 2,30            | 1,40              | 0,60 | ++     | 2,15         | 12                           |



| Malade | Date         | Prot.<br>Tot. | Sér.<br>alb. | S/G          | Choles.<br>Tot. | Choles.<br>Estér. | E/T          | Hanger   | Gros<br>(cc) | Pyruvi-<br>cémie<br>mg/litre |
|--------|--------------|---------------|--------------|--------------|-----------------|-------------------|--------------|----------|--------------|------------------------------|
| N° 21  | 8-6<br>26-6  | 88,5<br>87    |              |              | 1,50<br>1,70    | 0,90<br>1,30      | 0,60<br>0,76 | ++<br>+  | 2,10<br>2    | 12<br>10                     |
| N° 22  | 12-6<br>28-6 | 89<br>86      |              |              | 2,60<br>3,30    | 1,60<br>2,40      | 0,60<br>0,70 | ++<br>++ | 2,75<br>1,90 | 16<br>13                     |
| N° 23  | 21-6<br>10-7 | 81,5<br>84    | 55           | 1,80         | 2,70<br>3,60    | 1,50<br>3         | 0,55<br>0,80 | 0<br>++  | 1,85<br>1,75 | 9<br>9,5                     |
| N° 24  | 21-6<br>16-7 | 87<br>91      | 55<br>60     | 1,70<br>1,90 | 2,80<br>2,60    | 2<br>1,60         | 0,70<br>0,65 | +<br>++  | 1,90<br>2    | 9<br>9,5                     |
| N° 25  | 30-5         | 69            |              |              | 1,80            | 1,35              | 0,73         | 0        | 2,50         | 10                           |
| N° 26  | 3-6          | 74            |              |              | 1,70            | 1,10              | 0,64         | +        | 2,25         | 13                           |
| N° 27  | 3-6          | 80            |              |              | 1,60            | 1                 | 0,62         | +++      | 1,85         | 12                           |
| N° 28  | 3-6          | 79            |              |              | 1,75            | 1,25              | 0,71         | +        | 1,75         | 12                           |
| N° 29  | 4-6          | 75            |              |              | 2,60            | 2,05              | 0,78         | ++       | 1,50         | 11,50                        |
| N° 30  | 8-6          | 78            |              |              | 1,80            | 1,20              | 0,66         | ++       | 2            | 13                           |
| N° 31  | 18-6         | 85            |              |              | 2               | 1,40              | 0,70         | ++       | 1,30         | 14                           |



C O N C L U S I O N S



La position privilégiée de l'acide pyruvique dans le métabolisme cellulaire suscita de nombreux travaux. Les variations de la pyruvicémie furent étudiées notamment au cours des affections hépatiques, nerveuses, lors du diabète et de la carence en vitamine BI, dont l'hyperpyruvicémie est le stigmate biologique majeur.

Connaissant les modifications de la pyruvicémie au cours de l'alcoolisme chronique, son rôle éventuel dans l'apparition d'accidents polynévritiques, et la fréquence de la tuberculose pulmonaire chez les éthyliques probablement indice de troubles carentiels, nous nous sommes proposé d'étudier les chiffres de pyruvicémie chez des tuberculeux pulmonaires sobres et chez des tuberculeux pulmonaires atteints d'intoxication alcoolique chronique.

D'autre part, l'apparition de polynévrites au cours du traitement par l'isoniazide, apparition plus fréquente chez les alcooliques, nous a paru susceptible d'évoquer une majoration des troubles carentiels, majoration due à cette thérapeutique.

Notre but fut alors de doser également la pyruvicémie au cours du traitement par l'INH et de voir s'il n'entraînait pas de troubles carentiels et métaboliques susceptibles d'expliquer l'apparition d'accidents neurologiques.

Les difficultés du dosage nécessitèrent de notre part une longue mise au point.

Nous avons étudié les deux techniques les plus utilisées en France, celle de FRIEDEMANN et celle de Mlle VINET et RAOUL, toutes deux dérivées de la méthode colorimétrique de LU à la 2-4 dinitrophenylhydrazine. Nous avons essayé de discerner les causes



des divergences entre les chiffres normaux indiqués par ces auteurs. Les chiffres bas obtenus par la méthode de FRIEDEMANN nous semblent dus au mode de prélèvement.

Effectuée sur un sang prélevé sur héparine et monoiiodacétate de Na, à la température de la glace, cette technique donne des résultats tout à fait comparables à ceux obtenus par la méthode de Mlle VINET et RAOUL.

Cependant, il faut remarquer que si cette méthode, dans les conditions précisées ci-dessus, est fidèle et simple à exécuter, la pose d'un garrot pendant le temps minimum nécessaire à la prise de sang entraîne une augmentation certaine de la pyruvicémie et qu'il est bon d'en tenir compte dans l'appréciation des résultats.

Les dosages ont porté sur 31 malades tous hospitalisés pour tuberculose pulmonaire et furent répétés chez 24 d'entre eux au cours de leur séjour dans le service.

Sur les 31 malades étudiés, 14 étaient atteints d'intoxication alcoolique chronique.

Les dosages effectués à l'arrivée avant tout traitement, ont mis en évidence deux faits :

I° - La plupart des résultats relevés chez ces malades entrent dans le cadre défini par les dosages effectués chez des sujets sains et ne permettent pas d'apprécier la gravité de la forme évolutive de la tuberculose présentée par le patient.

II° - Il est impossible d'objectiver une différence entre les sujets sobres et les sujets alcooliques.



Les dosages répétés au cours du traitement nous ont permis de conclure que l'INH ne provoque pas d'augmentation de la pyruvicémie aussi bien chez le sujet sobre que chez le sujet intoxiqué. Au contraire, nous avons pu observer, chez 18 malades sur 24, une certaine baisse de la pyruvicémie lors du séjour dans le service. Celle-ci peut, évidemment, être imputable à l'état de repos complet, au régime équilibré, dont ont bénéficié les malades durant leur hospitalisation. Il paraît cependant intéressant de noter que les malades dont la pyruvicémie est restée stationnaire ou a augmenté sont précisément ceux chez lesquels fut observé un échec thérapeutique ou tout au moins un résultat très partiel.

---

Vu et permis d'imprimer  
Le Recteur de l'Académie de PARIS

J. SARRAILH

LE DOYEN de la FACULTE  
de MEDECINE de PARIS

L. BINET

LE PRESIDENT de la THESE

G. BROUET



RESUMES DES OBSERVATIONS



I. P. René, 62 ans

Vieille tuberculose apicale gauche, découverte en 1953, au décours d'une hémoptysie. BK + . Traitée à domicile par PAS et INH.

Au printemps 1956, apparition d'un pyothorax de la base gauche ; BK + ; traitement local et général : streptomycine, 1 g par jour ; INH, 6 comprimés. PAS intra veineux et cortancyl.

Amélioration rapide, mais poche pleurale rigide ; liquide intra pleural séreux.

Ethylique : trois litres de vin par jour  
foie débordant les fausses côtes.

II. L. André, 56 ans.

Tuberculose pulmonaire bilatérale, non cavitaire, découverte lors d'un examen systématique en novembre 1955 ; BK - ; traitement : isoniazide pendant un mois.

Rechute en mai 1956, BK + à l'examen direct ; bon état général.

Au bout de 70 jours de traitement chimiothérapique double, pas d'amélioration radiologique ; négativation des bacilloscopies.

III. V. Dominique, 44 ans.

Infiltrat biapical, BK + à la culture ; découvert à un examen systématique ; six semaines d'hospitalisation, sous traitement chimiothérapique double (B PAS : 15 g., INH : 6 comprimés).

Discrète régression des opacités à gauche.



IV. G. Jean, 20 ans.

Altération de l'état général depuis avril 1956 (cuti + depuis deux ans) ; hémoptysie le 15 mai. Découverte d'une tuberculose ulcéro nodulaire du lobe inférieur droit avec BK+ à l'homogénéisation ; bronchite d'accompagnement.

Traitement : B.PAS. 15 g.; INH, six comprimés, Ca per os. Diminution des opacités à la radio ; état général amélioré.

V. P. Jean, 35 ans.

Tuberculose ulcéro-nodulaire cavitaire du lobe supérieur gauche découverte en février 1956 à la suite d'une grosse altération de l'état général. BK+.

Traitement triple. Nettoyage radiologique certain mais persistance d'une image à la base droite ; négativation de la bacilloscopie.

VI. V. Victor, 61 ans.

Tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale ancienne avec caverne du lobe supérieur droit et ensemencement nodulaire gauche ; (BK+ constamment).

Cancer du larynx traité par RX en juin/juillet 1956 : malgré traitement antituberculeux double, état pulmonaire stationnaire.

VII. K. Edmond, 53 ans.

Tuberculose ulcéro-caséuse du lobe supérieur droit (BK+) découverte lors d'un examen systématique.

Traitement chimiothérapique double ; au bout d'un mois, légère amélioration de l'état général ; à la



radio, diminution des foyers caséux;

Ethylique : deux à trois litres de vin par jour;

Fumeur : 40 cigarettes par jour;

Insomniaque ; tremblement des extrémités et de la langue ; réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs très vifs, polycinétiques et diffus •

Pas de signes d'insuffisance hépatique.

VIII. G. Edmond, 20 ans.

A un examen systématique, découverte d'une tuberculose ulcéro-caséuse du lobe supérieur droit avec caverne sous-claviculaire. BK+ à la culture.

Traitement : B,PAS et INH.

Amélioration de l'état général ; à la radio : contraction des opacités;

Ethylique : deux litres de vin par jour + apéritifs;

Fumeur : 20 cigarettes;

Réflexes ostéo-tendineux vifs aux membres inférieurs;

Pas de signes hépato-digestifs.

IX. A. Léon, 43 ans.

Tuberculose bilatérale découverte en 1951, traitée par pneumothorax double, streptomycine, PAS; RECHUTE en avril 1956, avec altération de l'état général; BK+ ; sous pneumothorax encore entretenu, à gauche, cavité para et rétro hilare;

à droite, cavité juxta scissurale;

Traitement : PAS buccal, INH, strychnine;

Etat général très amélioré ; négativation de la bacilloscopie;

Ethylique, agitation, tremblement des extrémités,



trémulation de la langue et des lèvres ; insomnies, cauchemars;

Aux membres inférieurs : hyperesthésie cutanée, douleur à la pression des masses musculaires du mollet.

X. V. André, 44 ans.

Tuberculose pulmonaire bilatérale, ulcéro-nodulaire, dont le début remonte à janvier 1950 (BK+); pneumothorax extra pleural droit en mai 1950, intra pleural gauche en janvier 1952;

poussée évolutive sous pneumothorax gauche en novembre 1954 ayant cédé à un traitement triple pendant six mois;

persistance d'images bulleuses apicales ayant motivé la réhospitalisation (BK- );

Traitement chimiothérapique double pendant six semaines : état stationnaire;

Grand fumeur ; éthylique : trois litres de vin + apéritifs.

XI. D. Jean-Louis, 16 ans.

Tuberculose post-primaire ulcéro-nodulaire, apicale gauche, BK+ à la culture;

Traitement : PAS. INH. Au bout de 20 jours, images radiologiques inchangées, amélioration de l'état général.

XII. M. François, 37 ans.

Gastrectomisé en 1951 pour ulcus duodénal ; depuis un an, discrète altération de l'état général cependant sans aucun signe fonctionnel digestif.



En juin 1956, infiltrat du sommet droit découvert lors d'un examen systématique ; KB+ à la culture;

Traitement triple : amélioration générale, image radiologique inchangée

XIII. A. Lucien, 32 ans.

Images micronodulaires biapicales persistant depuis plusieurs années;

première hospitalisation en novembre 1955; (BK+ ); nette régression sous l'influence du traitement triple ; en mai 1956, rechute avec excavation d'un nodule du sommet droit ; (BK+ );

Traitement triple pendant un mois. Radio et bacilloscopie inchangées.

XIV. B. Jean, 53 ans.

A la suite d'une altération de l'état général, consécutive à un épisode pulmonaire d'allure saisonnière, découverte en novembre 1955 d'une tuberculose pulmonaire apicale gauche bacillifère. Traitement par PAS. INH.

Rechute en mai 1956, séjour d'un mois sous traitement chimiothérapique double.

Légère amélioration radiologique, état général meilleur.

Petit éthylique.

XV. L. Kléber, 46 ans.

Pneumopathie chronique, vraisemblablement tuberculeuse, reconnue depuis le retour de captivité au décours d'une pleurésie purulente droite.



Début 1956 : toux dysphonie, expectoration purulente et hémoptoïque, cancer laryngé traité par RX. associé à une tuberculose fibro caséuse étendue du tiers supérieur des deux champs pulmonaires, sans cavité évidente (BK +).

Traitement chimiothérapique double pendant 90 jours d'hospitalisation : état général très amélioré, nette contraction des opacités à la radio.

XVI. P. Julien, 49 ans

Tuberculose pulmonaire caséuse bilatérale datant de 1950 (BK +), traitée par PAS INH lors d'une première hospitalisation avec amélioration des lésions à gauche, mais persistance des lésions du sommet droit.

Actuellement, nouvelle poussée au lobe supérieur droit avec bacilloscopie positive, sans cavité visible ; au bout de trente jours de traitement par PAS associé à l'isoniazide, nette amélioration de l'état général et négativation de la bacilloscopie.

Ethylique.

XVII: B. Clément, 59 ans.

Tuberculose pulmonaire bilatérale fibro caséuse ancienne (1918).

Poussée en 1952 (BK +) : traitement triple et pneumopéritoine

Nouvelle rechute en janvier 1956 : actuellement, nombreuses images bulleuses cicatricielles (BK -).

Séjour de trois semaines sous chimiothérapie double : images stationnaires.



XVIII. M. Claudé, 20 ans

Découverte à un examen systématique d'une tuberculose nodulaire du lobe inférieur gauche (BK +) ; cavité de la pyramide basale. Lors de l'hospitalisation, poussée fébrile ayant cédé à la chimiothérapie spécifique double : discrète amélioration lésionnelle après un mois de séjour.

XIX. M. René, 23 ans

Images pulmonaires biapicales nodulaires découvertes à un examen systématique. BK + à l'examen direct.

Au bout de 27 jours de traitement (B. PAS + INH) amélioration lésionnelle discrète, négativation de la bacilloscopie.

Ethylique, légère hépatomégalie.

XX. L. Maurice, 62 ans

Tuberculose ulcéronodulaire apicale droite bacillifère non cavitaire.

Malade fumeur, buveur (2,5 litres) mais en bon état général et sans antécédents, hépatodigestifs notables.

Après un traitement double PAS-INH pas de modification radiologique et bacilloscopie toujours positive.

XXI. B. Smaïn, 21 ans

Tuberculose ulcéronodulaire du lobe supérieur droit, découverte lors d'un examen systématique ; quelques nodules à gauche, BK + à l'homogénéisation.



Séjour d'un mois sous chimiothérapie double : nettoyage radiologique discret, grosse amélioration de l'état général. Négativation de la bacilloscopie.

XXII. H. André, 29 ans

En 1946, tuberculose biapicale (BK -) non traitée ; en 1956, rechute avec hémoptysie, caverne du sommet droit et opacités nodulaires à gauche. BK + à l'homogénéisation.

Un mois de séjour sous traitement double, PAS INH ; nettoyage radiologique discret, négativation de la bacilloscopie.

XXIII. L. Jacques, 29 ans.

Tuberculose ulcéronodulaire étendue bilatérale (BK +) découverte à la suite de signes généraux et fonctionnels.

Hospitalisation d'un mois avec traitement chimiothérapique double : discrète amélioration lésionnelle.

Sujet éthylique : légère hépatomégalie.

XXIV. D. Raymond, 19 ans.

Infiltrat nodulaire apical droit non bacillifère, diagnostiqué en 1953.

Rechute en avril 1956 avec grosse atteinte de l'état général ; (BK +), opacités du tiers supérieur du poumon droit avec cavité rétro-claviculaire.

30 jours de traitement, PAS INH : amélioration rapide de l'état général ; état radiologique inchangé.



XXV. B. Jean, 36 ans.

Légères opacités nodulaires de l'apex droit sans excavation, non bacillifère.

Traitement triple pendant un mois ; pas de modification radiologique, état général bon.

XXVI. T. Marcel, 18 ans.

Tuberculose nodulaire du sommet gauche découverte par examen systématique.

Traitée par chimiothérapie double : images radiologiques pratiquement inchangées après un mois de séjour.

XXVII. B. Amar, 24 ans.

Tuberculose biapicale découverte par examen systématique. (BK -). Séjour de trois semaines environ pendant lequel le malade reçut du B. PAS et de l'INH : état stationnaire.

XXVIII. B. André, 44 ans.

Perforation pleuro bronchique gauche sur une tuberculose pulmonaire ancienne. En 1954, a présenté une pleurésie purulente gauche avec pachypleurite.

Traitement triple : amélioration locale nette. Alcoolique.

XXIX. F. Marcel, 43 ans.

Anomalies biapicales découvertes à un examen systématique ; pas de cavités apparentes (BK -) ; éthylique évident : foie débordant les fausses côtes, taches rubis, tremblement des extrémités, crampes nocturnes, diminution de la force musculaire de la loge antéro-externe de la jambe.



Fut traité pendant son séjour (33 jours) par B. PAS et INH ; amélioration générale nette ; image radiologique stationnaire.

XXX. J. Bertrand, 33 ans.

Caverne de la région axillaire gauche (BK +) découverte lors d'un examen systématique.

Traitement B. PAS . INH, pendant 50 jours : nette amélioration de l'état général ; bacilloscopie négative ; légère contraction du foyer caséux.

Alcoolique, agité insomniacque ; pas d'antécédents hépatodigestifs notables.

XXXI. T. Marius, 36 ans.

Tuberculose pulmonaire ulcéronodulaire apicale droite constatée en 1953, traitée par PAS . INH pendant 60 jours et cure sanatoriale, avec grosse amélioration radiologique et générale. Depuis, poussées bronchitiques avec catarrhe purulent important et apparition de broncheectasies au lobe supérieur droit.

Nouvelle hospitalisation en juin 1956 pour un épisode fébrile (BK -) : amélioration générale et fonctionnelle rapide sous l'influence des antibiotiques (pénicilline, streptomycine), image radiologique encore importante.

Ethylique (plus de trois litres de vin par jour), légère hépatomégalie.



XXXIII. L. André, 41 ans.

Aboès pulmonaire, localisé au lobe supérieur droit, ayant cédé aux antibiotiques (pénicilline et tifomycine).

Alcoolique, foie débordant, cependant pas de signes hépatodigestifs majeurs.

XXXIII.M. Amar, 19 ans.

Opacités paracardiaques gauches découvertes lors d'un examen systématique, en rapport avec un épisode broncho-alvéolaire aigu ;  
(cuti +).

Séjour d'un mois ; thérapeutique symptomatique ;  
disparition des images radiologiques.



BIBLIOGRAPHIE



- 1 - BENHAMOU E., TIMSIT M.  
Les polynévrites de l'isoniazide.  
Press med. 1956. 64 ; p.199-202
- 2 - BONTING S.L.  
Colorimétric détermination of pyruvic acid  
and others keto acids in submicrogram quan-  
tities.  
Arch. Biochem. Biophys. 1955. 58 ; p.100-108.
- 3 - BOULIN R., URHY P., MEYER F.W., BONFILS S.  
Essai de traitement du coma diabétique en  
fonction des données biochimiques du métabo-  
lisme des glucides.  
Presse méd. 1949. 57 ; p. 689-690.
- 4 - BUEDING E., STERN M., et WORTIS H.  
Blood pyruvate curves following glucose  
ingestion in normal and thiamine deficient  
subjects.  
J. Biol. Chem. 1941. 140 ; p. 697-703.
- 5 - BUEDING E. et WORTIS H.  
Pyruvic acid in blood and cérébrospinal fluid.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1940. 44 ; p.245-248
- 6 - BUEDING E., WORTIS H.  
The stabilization and détermination of pyruvic  
acid in the blood.  
J. Biol. Chem. 1940. 133 ; p. 585-591.
- 7 - BUEDING E., WORTIS M., STERN M., ESTURONE D.  
Pathological variations of pyruvic acid in  
blood and cérébrospinal fluid.  
J. Clin. Investig. 1942. 21 ; p. 85-89.
- 8 - CASE E.M.  
The determination of pyruvic acid.  
Biochem. J. 1932. 26 ; p. 753-758
- 9 - CHEVILLARD, HAMON F.  
Sur le dosage de l'acide pyruvique dans le  
sang.  
C.R. Soc. Biol. 1942. 136 ; p. 776.
- 10 - CLIFT F.P., COOK R.P.  
Method of determination of some biologically  
important aldehydes and ketones, with special  
reference to pyruvic acid and methylglyoxal.  
Biochem. J. 1932. 26 ; p. 1788-1799.



- 11 - COLBERG L. et GILMAN T.  
Behaviour of blood pyruvic acid in vitro and its estimation in normal adults.  
S. Afr. J. Med. Sci. 1943. 8; p. 117-128.
- 12 - DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA N.  
Sur un syndrome provoqué chez la souris par le pyruvate de soude.  
C.R. Ac. Sci. 1946. 222 ; p.248-250.
- 13 - DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA N.  
Sur les modifications d'ordre circulatoire dans le cerveau au cours du pyruvisme expérimental.  
C.R. Ac. Sci. 1946. 223 ; p.519-521.
- 14 - DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA N.  
Modifications biologiques du foie au cours du pyruvisme expérimental chez la souris.  
C.R. Ac. Sci. 1946 223 ; p. 1024-1026.
- 15 - FRIEDEMANN T.E., HAUGEN C.E.  
Pyruvic acid : determination of keto acids in blood and urine.  
J. Biol. Chem. 1943. 147 ; p. 415-442.
- 16 - FRIEDEMANN T.E., HAUGEN G.E.  
Collection of blood for determination of pyruvic acid.  
J. Biol. Chem. 1942. 144 ; p. 67-77.
- 17 - FRIEDEMANN T.E., HAUGEN G.E., KNIECIK T.C.  
Pyruvic acid III : level of pyruvic acid and lactic acid and LA / PA ration in human blood.  
Effect of light muscular activity and anoxia at high altitude.  
J. Biol. Chem. 1945. 157 ; p. 673-689
- 18 - GAMMON G.D., BURGE F.W., KING G.  
Neural toxicity in tuberculous patients treated with isoniazid.  
A.M.A. Arch.Neurol.and Psychiat.1953. 70 ; p.64-69.
- 19 - GAUTHIER M.  
Les accidents nerveux périphériques des tuberculeux pulmonaires traités par l'isoniazide et ses dérivés.  
France med.1955. 18 ; p.27-30.



- 20 - CITELSON S.  
Effect of ACTH and cortisone on blood pyruvic acid level.  
Acta Endocrinol. 1954. 15 ; p.225-235.
- 21 - GOUNELLE H., BACHET M., MERNY Ch.  
Augmentation de l'acide pyruvique du sang sous l'influence de l'effort musculaire  
C.R. Soc. Biol. 1945. 139 ; p 362-363.
- 22 - HILLS O.W., POWER M.H., WILDER R.M.  
Diabetes mellitus and Cushing's syndrome ; concentrations of lactate and pyruvate in blood after ingestion of glucose.  
Diabetes 1952. I ; p.351-357.
- 23 - HINES R.A.  
Peripheral neuritis following isoniazid therapy ; appearance of Dupuytren's contracture and Raynaud's phenomenon.  
J.of.Amer.Med.Ass. Chicago. 1955. 152 ; p.1197-1198.
- 24 - KATZ S., GRUVER R., SMITH B., MAC CORMICK G.  
Peripheral neuritis due to hydrazide derivatives.  
Dis. of Chest. 1954. 26 ; p.264-267.
- 25 - KERPPOLA W.  
Pyruvic acid accumulation during treatment with ACTH or cortisone and in Cushing syndrome.  
Acta Med. Scandinav. 1953. 145 ; p.357-360.
- 26 - KLEIN D.  
Determination of pyruvic acid in blood in presence of acetoacetic acid.  
J Biol. Chem. 1941. 137 ; p. 311-316.
- 27 - KLEIN D.  
Effects of administration of glucose and insulin on blood pyruvate and lactate in diabetes mellitus.  
J. Biol. Chem. 1942. 145 ; p.35-43.
- 28 - KLOTZ H.P.  
La polynévrite alcoolique : étude pathogénique et thérapeutique.  
Thes med.PARIS.1937. n°35. 211p. Legrand éd.



- 29 - KOEPESELL H.J., SHARPE E.S.  
Microdetermination of pyruvic acid and ~~X~~ keto  
glutaric acid.  
Arch. Biochem. 1952. 38 ; p.443-449.
- 30 - LECOQ R.  
Perturbations humorales et sanguines des  
alcooliques chroniques.  
Revue de l'alcoolisme 1952. 2. p.213-217.
- 31 - LECOQ R.  
Le rôle des perturbations métaboliques de  
l'alcool et spécialement de l'acide pyruvique  
dans le déclenchement des syndromes d'éthy-  
lisme.  
Bull. Acad. Med. 1951. 135 ; p.271-274.
- 32 - LESTRADET H.  
Le Métabolisme de l'acide pyruvique dans le  
diabète.  
Sem. des hop.Paris. 1951. 27 ; p.3457-3462.
- 33 - LESTRADET H., GUEST G.H.  
Dosage de l'acide pyruvique dans le sang ;  
erreur provoquée par la présence d'acide  
acétylacétique.  
Ann. Biol. Clin. 1951. 3-4 ; p.183-194.
- 34 - LONG C.  
The stabilisation and estimation of pyruvic  
acid in blood samples.  
Biochem. J. 1944. 38 ; p. 447-452.
- 35 - LOTTE J.L.  
Recherches sur l'acide pyruvique sanguin ;  
la pyruvicémie des hépatiques.  
Thèse méd. Paris. 1948. 83p. Foulon imp.
- 36 - LU G.D.  
The métabolisme of pyruvic acid in normal  
and vit. BI deficient states.  
Arapid, specific, and sensitive méthode for  
the estimation of blood pyruvate.  
Biochem J. 1939. 33 ; p.249-254.



37 - LU G.D., PLATT B.B.

Studies on métabolisme of pyruvic acid in normal and vit.B1 deficient states.  
Effect of exercise on blood pyruvate in vitamine B1 deficiency in man.  
Biochem. J. 1939. 33 ; p.1538-1543.

38 - LUBING H.N.

Perpheral neuropathy in tuberculous patients treated with isoniazid.  
Am. Rev. of tuberc. 1953. 68 ; p.458-461.

39 - LUCCHESI M., SONASSI D.

Comportamento del tasso piruvicemico in pazienti trattati con alte dosi di isoniazido.  
Gior. Ital. Tuber. 1955. 9 ; p.117-120.

40 - MAC LEAN I.

The estimation of pyruvic acid.  
Biochem J. 1913. 7 ; p. 611-615.

41 - MARCHE J., MARNAY Ch.

L'acide pyruvique sanguin chez les hépatiques et plus particulièrement chez les ictériques.  
Bull.Ass.Et.Physio. Foie et nutr. 1946. 2 ; p.127-134.

42 - MARKEES S.

L'acide pyruvique dans les différentes acidoses et sa régulation.  
Sem.Hop. Paris. 1950. 26 ; p.3479-3482.

43 - MARKEES S.

Die Therapie des Comas diabeticum mit Cocarboxilase ; experimentale Grundlagen und klinische Ergebnisse.  
Schweiz.Med.Wechnschr. 1949. 79 ; p.931-936.

44 - MARTIN N.M.

Diabetic neuropathy : clinical study of 150 cases.  
Brain. 1953. 76 ; p.594-624.

45 - OESTREICHER R., DRESSLER S.H., MIDDLEBROOK G.

Peripheral neuritis in tuberculous patients treated with isoniazide.  
Am. Rev. of tuberc. 1954. 70 ; p.504-508.



46 - PLATT B.S., LU G.D.

Chemical and clinical findings in beri-beri with spécial reference to vitamine BI deficiency.

Quart, J. Med. 1936. 5, p. 355-373.

47 - PLATT B.S., LU G.D.

The accumulation of pyruvic acid and other carbonyl compounds in beri-beri and the effect of vit. BI.

Biochem. J. 1939. 33 ; p.1523-1537.

48 - SCHREIER K., KANIS W., SIEBEN E.

Untersuchungen uber den Brenztraubensaurestoffwechsel beim kinde und Erwarchsenen.

Z. Zinderheilh. 1949. 66. p.415-433.

49 - SHIMIZU T.

$\alpha$  ketotic acids in blood and urine : the quantitative determination of pyruvic and  $\alpha$  keto-glutaric acid.

Igaku Seibutsugaku. 1950. 17 ; p.102-105.

50 - SIMON E., NEUBERG C.

Quantitativen Bestimmung von methylglyoxal Brenztraubensaure nebst acetaldehyd fur sich und die Gemish soivre gleichzeige bestimmung von Milchsauere in Gegenwart der genaunten stoffe und in emer materialprobe.

Bioch. Z. 1931. 232 ; p. 479-484.

51 - SLAVIK K., MICHALE C.

A modification of Friedemann Haugen method for the specific determination of pyruvic acid in biological material.

Chem. Listy. 1949. 43 ; p. 102-104.

52 - SMITH M.S., TAYLOR K.W.

Blood concentrations of pyruvic and  $\alpha$  keto-glutaric acids in normal people and in diabetic patients.

Lancet LOND. 1955. 268 ; p. 27.

53 - STOLTE B.J.B. ENGEL C.

The determination of pyruvic acid in human blood in relation to thiamine deficiency.

Intern.Ztschr. Vitaminforsh. 1948. 19 ; p.336-342.



- 54 - THOMPSON R.H.S., JOHNSON R.E.  
Blood pyruvate in vitamine BI deficiency.  
Biochem. J. 1935. 29 ; p.694-700.
- 55 - TSAO M., BROWN S.  
Pyruvic acid determination : a micromethod.  
J. Labor. Clin. Med. 1950. 35 ; p.320-323.
- 56 - VILLARET, JUSTIN BESANCON, KLOTZ H.P.  
Le problème pathogénique de la polynévrite  
alcoolique.  
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 1936.  
52 ; p.1159-1162.
- 57 - VINET A. et RAOUL Y.  
Recherches sur la stabilisation et le dosage  
de l'acide pyruvique dans le sang.  
Bull. Soc. Chim. Biol. 1942. 24 ; p.357-365.
- 58 - WILKINS R.W., WEISS S., TAYLOR F.H.L.  
Relationship of pyruvic acid to bisulphite  
binding substances of blood.  
Proc. Soc. Exper. BIOL. Med. 1938. 38 ;  
p.296-298.
- 59 - WORTIS H., BUEDING E., JOLLEFFE N.  
Pyruvic acid studies in the peripheral  
neuropathies of alcool addicts.  
N. England J., Med. 1942. 226 ; p.376-379.
-





